



# Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

## Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*)

Wersja 3.0

Warszawa, sierpień 2016

## Spis treści

1. Informacje wstępne .....	5
1.1. Definicja oceny technologii medycznych .....	5
1.2. Cel oceny technologii medycznych.....	6
1.3. Zakres oceny technologii medycznych .....	6
1.4. Informacja o autorach analiz i konflikcie interesu .....	7
2. Analiza problemu decyzyjnego .....	8
2.1. Problem zdrowotny .....	8
2.1.1. Definiowanie problemu zdrowotnego .....	9
2.2. Wybór populacji docelowej .....	10
2.3. Interwencja .....	10
2.4. Komparatory .....	11
2.5. Efekty zdrowotne .....	12
2.6. Rodzaj i jakość dowodów .....	14
3. Analiza kliniczna.....	15
3.1. Dane .....	15
3.1.1. Źródła danych.....	15
3.1.2. Strategia wyszukiwania .....	17
3.1.3. Selekcja informacji.....	18
3.1.4. Ocena jakości informacji.....	20
3.1.5. Przedstawienie badań włączonych i ekstrakcja danych .....	21
3.2. Synteza danych w zakresie skuteczności.....	23
3.2.1. Synteza jakościowa .....	23
3.2.2. Metaanaliza (synteza ilościowa).....	24
3.2.3. Porównanie pośrednie proste i sieciowe .....	24
3.3. Ocena bezpieczeństwa.....	26
3.3.1. Cel .....	26
3.3.2. Zakres analizy bezpieczeństwa.....	26
3.4. Przedstawienie wyników .....	27
3.5. Ograniczenia.....	28
3.6. Dyskusja .....	29
3.7. Wnioski końcowe .....	29
4. Analiza ekonomiczna .....	30
4.1. Strategia analityczna .....	31
4.2. Perspektywa .....	31

4.3. Horyzont czasowy .....	32
4.4. Technika analityczna .....	32
4.4.1. Analiza użyteczności kosztów .....	33
4.4.2. Analiza efektywności kosztów .....	34
4.4.3. Analiza minimalizacji kosztów .....	34
4.4.4. Analiza konsekwencji kosztów .....	35
4.5. Modelowanie .....	35
4.6. Ocena wyników zdrowotnych .....	39
4.7. Ocena kosztów .....	39
4.7.1. Kategorie kosztów .....	39
4.7.2. Identyfikacja i pomiar zużytych zasobów .....	40
4.7.3. Ustalenie kosztów jednostkowych .....	41
4.8. Dyskontowanie .....	42
4.9. Przedstawianie danych .....	42
4.10. Przedstawianie wyników .....	42
4.11. Analiza wrażliwości i ocena niepewności wyników .....	43
4.11.1. Analiza wrażliwości .....	43
4.11.2. Ocena niepewności wyników .....	44
4.12. Ograniczenia i dyskusja .....	44
4.12.1. Ograniczenia .....	44
4.12.2. Dyskusja .....	45
4.13. Wnioski końcowe .....	45
5. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia .....	46
5.1. Analiza wpływu na budżet .....	46
5.1.1. Perspektywa .....	46
5.1.2. Horyzont czasowy .....	46
5.1.3. Elementy analizy .....	47
5.1.4. Źródła danych .....	47
5.1.5. Populacja .....	47
5.1.6. Scenariusze porównywane .....	48
5.1.7. Analiza kosztów .....	48
5.1.8. Analiza wrażliwości .....	49
5.1.9. Przedstawienie wyników .....	50
5.1.10. Ograniczenia i dyskusja .....	50
5.2. Aspekty etyczne, społeczne, prawne, wpływ na organizację udzielania świadczeń .....	50
5.3. Wnioski końcowe .....	51

Aneks 1. Autorzy .....	52
Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA), Kraków-Warszawa, marzec 2007 .....	52
Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 2.1, Warszawa, kwiecień 2009 .....	52
Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. <i>health technology assessment</i> ), wersja 3.0, Warszawa, sierpień 2016.....	53
Aneks 2. Użyteczności .....	55
Aneks 3. Objasnienia użytych skrótów.....	58

# 1. Informacje wstępne

Celem niniejszych Wytycznych oceny technologii medycznych (Wytyczne) jest wskazanie zasad i akceptowalnych metod przeprowadzania oceny technologii medycznych, zapewniających wysoką jakość analiz i wiarygodność ich wyników.

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, firmy farmaceutyczne, wykonawcy raportów i członkowie organizacji HTA. Wytyczne mogą służyć też świadomym znaczenia HTA lekarzom, pacjentom oraz wszystkim innym zainteresowanym problematyką HTA.

Wytyczne oceny technologii medycznych po raz pierwszy zostały sformułowane na zlecenie i z udziałem Agencji w marcu 2007 roku, a następnie zaktualizowane w kwietniu 2009 roku. Obecna wersja Wytycznych stanowi aktualizację poprzednich dokumentów.

Potrzeba aktualizacji wynika zarówno z postępu metodologii, jak i zgromadzonego doświadczenia w wykorzystaniu HTA w polskim systemie opieki zdrowotnej. 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<sup>1</sup>). Tworzona zgodnie z artykułem 15. Dyrektywy 2011/24/UE Europejska Sieć HTA wydała dokument<sup>2</sup> zalecający wykorzystanie w krajowych ocenach technologii medycznych narzędzi, raportów i baz wypracowanych w ramach EUnetHTA. W opracowaniu Wytycznych uwzględniono zapisy HTA Core Model<sup>®3</sup> i wytycznych metodologicznych EUnetHTA.

Prace nad Wytycznymi prowadzone były początkowo wewnątrz Agencji, a następnie w ramach Zespołu ds. Aktualizacji Wytycznych, którego skład zawiera Aneks 1. Wytyczne zostały przedłożone do komentowania publicznego oraz do recenzji Ministra Zdrowia.

## 1.1. Definicja oceny technologii medycznych

Technologie medyczne to leki, urządzenia, procedury diagnostyczne i terapeutyczne stosowane w określonych wskazaniach, a także organizacyjne systemy wspomagające, w obrębie których wykonywane są świadczenia zdrowotne<sup>4</sup>. Niniejsze Wytyczne dotyczą lekowych technologii medycznych.

---

<sup>1</sup> Dyrektywa Parlamentu Europejskiego i Rady 2011/24/UE z dnia 9 marca 2011 r. w sprawie stosowania praw pacjentów w transgranicznej opiece zdrowotnej. Dziennik Urzędowy Unii Europejskiej 4.4.2011 L 88/45 Artykuł 15.

<sup>2</sup> HTA Network reflection paper on "REUSE OF JOINT WORK IN NATIONAL HTA ACTIVITIES", adopted by the HTA Network, April 2015, Ref. Ares(2015)1982600 - 11/05/2015.

<sup>3</sup> EUnetHTA Joint Action 2, Work Package 8. HTA Core Model<sup>®</sup>. Version 3.0 (pdf); 2016.

<sup>4</sup> Definicja technologii medycznej zgodna z ustawą z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2015 poz. 581 z późn. zm.).

Ocena technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*) 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, celem uzyskania jak najwyższej wiarygodności wyników.

Ocena technologii medycznych polega na ocenie inkrementalnych korzyści (w zakresie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa) związanych z wprowadzeniem technologii medycznej do praktyki klinicznej (porównawcza ocena efektywności klinicznej, ocena względnej efektywności, ang. *relative effectiveness assessment*, REA<sup>5</sup>) 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

Pełen raport oceny technologii medycznej (raport HTA) składa się z analiz:

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

Rozpoczęcie oceny technologii medycznej musi być poprzedzone analizą problemu decyzyjnego, która stanowi swoisty protokół dla analiz: klinicznej, ekonomicznej i finansowej.

---

<sup>5</sup> Pojęcie REA zostało określone w trakcie 3-letnich prac Europejskiego Forum Farmaceutycznego i odnosi się do: 1. *relative efficacy* – oszacowania stosunku uzyskiwanych korzyści zdrowotnych do ryzyka zdrowotnego przy zastosowaniu ocenianej interwencji w porównaniu z jedną lub wieloma interwencjami opcjonalnymi w idealnych warunkach badawczych; 2. *relative effectiveness* – oszacowania stosunku uzyskiwanych korzyści zdrowotnych do ryzyka zdrowotnego przy zastosowaniu ocenianej interwencji w porównaniu z jedną lub wieloma interwencjami opcjonalnymi w warunkach praktyki klinicznej (European Commission, Enterprise and Industry – Working Group on Relative Effectiveness. Core principles on relative effectiveness. 2008; <http://ec.europa.eu/DocsRoom/documents/7581?locale=en>; wg stanu na 23.03.2016).

#### **1.4. Informacja o autorach analiz i konflikcie interesu**

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. Analiza problemu decyzyjnego

Analiza problemu decyzyjnego (ang. *scoping*) stanowi przegląd podstawowych informacji niezbędnych do poprawnego wykonania raportu HTA. Zaleca się wykonanie analizy problemu decyzyjnego jako oddzielnego dokumentu, który musi stanowić wspólny punkt wyjścia dla analiz poszczególnych technologii medycznych związanych z danym problemem zdrowotnym. Kierunki i zakres analiz oraz metody, w tym zasady wyboru danych i informacji zawartych w raporcie HTA, muszą być przedstawione w analizie problemu decyzyjnego.

Analiza problemu decyzyjnego pozwala poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*):

- populacja, w której dana interwencja będzie stosowana (P);
- proponowana interwencja (I);
- proponowane komparatory (C);
- efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna (O);
- rodzaj włączanych badań (S).

Rodzaj badań włączanych do analiz zależy od rodzaju przeprowadzanej analizy, co wskazano w dalszych częściach Wytycznych.

W analizach przygotowywanych zgodnie z niniejszymi Wytycznymi zaleca się powiązanie istotnych wskazań i interwencji z kodami ICD-9-CM<sup>6</sup> i ICD-10<sup>7</sup>; pożądane jest też określenie tymi kodami działań niepożądanych, szczególnie przy omawianiu możliwości i sposobów monitorowania bezpieczeństwa terapii.

### 2.1. Problem zdrowotny

Przystępując do wykonania raportu HTA, należy przedstawić problem zdrowotny, którego ma on dotyczyć.<sup>8</sup>

Opis problemu zdrowotnego, dokonany w oparciu o wiarygodne źródła informacji, powinien być zwięzły i zawierać podstawowe informacje istotne dla decyzji podejmowanych w dalszej części raportu HTA oraz umożliwiające jednoznaczne określenie miejsca ocenianej technologii w procesie diagnostyczno-terapeutycznym rozpatrywanej jednostki chorobowej.

---

<sup>6</sup> Narodowy Fundusz Zdrowia <http://slovniki.nfz.gov.pl/ICD9/SlovníkPrimary/2251> (stan na 23.03.2016)

<sup>7</sup> Należy odwoływać się do wersji ICD-10 aktualnie stosowanej przez płatnika publicznego. Dodatkowo, jeśli zasadne, można podać kod według aktualnej wersji WHO, <http://www.who.int/classifications/icd/icdonlineversions/en/> (stan na 23.03.2016).

<sup>8</sup> Przy opracowywaniu tego rozdziału Wytycznych uwzględniono m.in. zawartość HTA Core Model® EUnetHTA Domena 1 „Problem zdrowotny i aktualne wykorzystanie technologii” (EUnetHTA Joint Action 2, HTA Core Model. Version 3.0 (pdf); 2016, Domain 1. Health problem and current use of technology).



### **2.1.1. Definiowanie problemu zdrowotnego**

Należy podać definicję jednostki chorobowej wraz z kodem ICD-10 oraz ogólną klasyfikację. Jeżeli przedmiotem analiz jest szczególna populacja docelowa (np. określone stadium zaawansowania choroby), należy przedstawić zwięzły opis ogólnej jednostki chorobowej, po czym przejść do szczegółowej charakterystyki docelowego problemu zdrowotnego (np. określony stopień zaawansowania).

#### **2.1.1.1 Etiologia i patogeneza**

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

#### **2.1.1.2 Rozpoznawanie**

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

#### **2.1.1.3 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie**

Należy opisać naturalny przebieg choroby, 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 związanej z chorobą utraty jakości życia. Należy 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.

#### **2.1.1.4 Epidemiologia i obciążenie chorobą**

Należy przedstawić dane epidemiologiczne, w tym zapadalność i chorobowość, ze szczególnym zwróceniem uwagi na dane dla polskiej populacji. Należy także przedstawić w sposób ogólny problem zdrowotny z perspektywy zdrowia publicznego (obciążenia społeczno-ekonomiczne).

#### **2.1.1.5 Aktualne postępowanie medyczne**

Należy opisać zalecane leczenie, najlepiej na podstawie wytycznych klinicznych opartych na dowodach. Następnie należy opisać sposoby leczenia zalecane w polskich wytycznych klinicznych. Powyższy opis powinien zwięźle przedstawiać sposób leczenia w poszczególnych stopniach zaawansowania choroby, z naciskiem na stadium, w którym ma być stosowana terapia stanowiąca przedmiot oceny.

Należy pamiętać, że istniejąca aktualna praktyka medyczna w Polsce może nie pokrywać się z zalecaną w międzynarodowych wytycznych klinicznych (patrz też rozdz. 2.4 Komparatory).

Dopełnieniem opisu powinno być zestawienie opcji terapeutycznych aktualnie w Polsce refundowanych w ocenianym wskazaniu.

## 2.2. Wybór populacji docelowej

Należy przedstawić charakterystykę populacji docelowej, czyli populacji, która będzie poddawana ocenianej interwencji. Należy porównać wskazania zarejestrowane ze wskazaniami rozpatrywanymi w analizie; ewentualne zawężenie/rozszerzenie wskazań należy uzasadnić.

Jeżeli oceniana technologia będzie stosowana w szczególnej subpopulacji pacjentów z rozpoznaniem danej jednostki chorobowej (np. wyróżnionej ze względu na obecność konkretnej mutacji genowej), należy oddzielnie podać kryteria dodatkowe, służące wyodrębnieniu ocenianej subpopulacji. Należy wykazać, że zawężona populacja da się jednoznacznie wyodrębnić za pomocą wskazanych kryteriów; jeśli tak nie jest, należy przeanalizować przyczyny i konsekwencje takiego stanu rzeczy.

Należy w sposób orientacyjny 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 przedstawić interwencję ocenianą z uwzględnieniem następujących aspektów<sup>9</sup>:

- dopuszczenie do obrotu: podmiot odpowiedzialny i/lub wnioskodawca. W przypadku interwencji dopuszczonej do obrotu na terenie Polski<sup>10</sup> należy podać datę rejestracji oraz wszystkie zarejestrowane wskazania. Dla technologii niezarejestrowanych w Polsce właściwe jest podanie dat i miejsc ich rejestracji w innych krajach oraz warunków określonych przez instytucje rejestrujące, w szczególności FDA<sup>11</sup>, o ile dane takie są dostępne. Należy podać, czy w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego wskazano szczególne warunki dopuszczenia oraz czy dopuszczenie jest terminowe;
- mechanizm działania, grupa terapeutyczna, kod ATC;

---

<sup>9</sup> Przy opracowywaniu tego rozdziału Wytycznych uwzględniono m.in. zawartość HTA Core Model® EUnetHTA Domena 2 „Opis i techniczna charakterystyka technologii” (EUnetHTA Joint Action 2, HTA Core Model. Version 3.0 (pdf); 2016, Domain 2. Description and technical characteristics of technology).

<sup>10</sup> Dopuszczenie do obrotu na terenie Polski jest skutkiem procedur rejestracyjnych: procedury narodowej, procedury zdecentralizowanej, procedur europejskich z udziałem EMA (ang. *European Medicines Agency*, Europejska Agencja Leków) (<http://www.urpl.gov.pl/pl-rejestracja>).

<sup>11</sup> Agencja ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*, FDA).

- warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana (np. dostępna w aptece przepisywana przez lekarza podstawowej opieki zdrowotnej, w opiece specjalistycznej, w lecznictwie szpitalnym);
- kompetencje niezbędne do zastosowania technologii (np. lek ordynowany przez lekarza specjalistę w określonej dziedzinie). Niezbędne informacje, które należy przekazać pacjentowi/opiekunowi;
- niezbędne monitorowanie stosowania technologii (zarówno z uwagi na skuteczność, jak i bezpieczeństwo) oraz niezbędne informacje dodatkowe;
- status refundacyjny w Polsce, z podaniem zakresu wskazań objętych refundacją, w tym zakresu wskazań pozarejestacyjnych (optymalnie wg kodów ICD-10).

Ponadto, na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych, należy odnieść się do miejsca ocenianej technologii w terapii bądź diagnostyce: linia leczenia, czy jest to technologia stosowana samodzielnie, czy dodana do dotychczasowego standardu leczenia (ang. *add-on*). Należy wskazać, czy zgodnie z wytycznymi klinicznymi leczenie powinno być stosowane bezterminowo, czy przez czas ograniczony (w takim przypadku należy orientacyjnie określić czas trwania terapii ocenianą technologią medyczną).

Należy przedstawić aktualne rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych, w Polsce i w innych krajach.

## 2.4. Komparatory

Ocena inkrementalnych korzyści (w zakresie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa) związanych z wprowadzeniem nowej technologii medycznej do praktyki klinicznej w ramach oceny technologii medycznych dokonywana jest poprzez porównanie wyników zdrowotnych i kosztów nowej interwencji z konsekwencjami kontynuacji opcjonalnych sposobów postępowania, tj. obecnie stosowanych w populacji docelowej. 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 dodaną wartość terapeutyczną lub ekonomiczną.

Technologią opcjonalną może być każda procedura medyczna/technologia medyczna, w tym np. lek, 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, a także naturalny przebieg choroby (brak aktywnego leczenia). Często w przypadku pierwszej technologii medycznej o udowodnionej efektywności klinicznej w danym wskazaniu, czy w danej subpopulacji, jest nią najlepsza terapia podtrzymująca (ang. *best supportive care*, BSC) lub technologie o skuteczności placebo.

Na wstępnym etapie wyboru komparatora należy rozpatrzyć wszystkie potencjalne interwencje opcjonalne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu, zwłaszcza finansowane ze środków publicznych w Polsce. W rozważaniach należy uwzględnić technologie z danej grupy terapeutycznej, jak również inne technologie,

które stosuje się w ocenianym wskazaniu w celu osiągnięcia podobnego celu terapeutycznego co w przypadku ocenianej interwencji.

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

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. 2.1.1.5 Aktualne postępowanie medyczne). Źródłem informacji na temat istniejącej praktyki medycznej mogą być m.in.:<sup>12</sup>

- wykaz świadczeń gwarantowanych<sup>13</sup>;
- analiza rynku sprzedaży leków;
- wytyczne praktyki klinicznej oraz konsultacje z ekspertami klinicznymi;
- rejestry.

Jeżeli istnieją ku temu merytoryczne przesłanki, zaleca się przeprowadzenie porównania również z innymi komparatorami, np. interwencją najtańszą lub uznawaną za najskuteczniejszą (np. zgodnie z obowiązującymi wytycznymi praktyki klinicznej, przeglądami systematycznymi lub opinią ekspertów klinicznych).

Wybór komparatorów należy uzasadnić w oparciu o aktualne wytyczne i standardy postępowania oraz praktykę kliniczną, uwzględniając cel leczenia: np. wyleczenie, wydłużenie przeżycia, opóźnienie rozwoju choroby, zapobieganie i kontrola objawów, zapobieganie/przeciwdziałanie działaniom niepożądanym. Należy wskazać istotne klinicznie działania niepożądane<sup>14</sup> komparatorów, w tym działania niepożądane istotne z punktu widzenia jakości życia chorych.

Należy zachować zgodność komparatorów w analizie klinicznej i ekonomicznej.

## 2.5. Efekty zdrowotne

Ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną powinna być dokonywana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych<sup>15</sup>, odgrywających kluczową rolę w danej jednostce chorobowej. Można wskazać trzy główne kategorie, grupujące istotnie kliniczne punkty końcowe:

- punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności (ang. *mortality*);
- punkty końcowe odnoszące się do przebiegu/nasilenia choroby (ang. *morbidity*);

---

<sup>12</sup> EUnetHTA Guidelines. Comparators & Comparisons. Criteria for the choice of the most appropriate comparator(s). Summary of current policies and best practice recommendations. Amended Nov 2015.

<sup>13</sup> Na dzień 25 stycznia 2016 dostępny na stronach Ministerstwa Zdrowia pod adresem <http://www.mz.gov.pl/koszyk-swiadczen-gwarantowanych>.

<sup>14</sup> Do opisu działań niepożądanych zalecany jest słownik MedDRA - the Medical Dictionary for Regulatory Activities <http://www.meddra.org> (stan na 15.08.2016).

<sup>15</sup> EUnetHTA Guidelines. Endpoints used for relative effectiveness assessment of pharmaceuticals: clinical endpoints. Amended Nov 2015.

- 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 i działania niepożądane (z podziałem na ciężkie i pozostałe)<sup>16</sup>.

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 klinicznych (punkty krytyczne dla danego problemu zdrowotnego).

Przy raportowaniu wyników dla punktów końcowych należy dokładnie opisać sposoby postępowania z danymi utraconymi<sup>17</sup>.

Wyniki leczenia należy poddać analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji. Ocena wyników leczenia w krótkim czasie obserwacji jest wystarczająca w problemach 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 leczenia – ze względu na długie oczekiwane przeżycie – będzie musiała być dokonana w oparciu o wyniki uzyskane w krótszym okresie obserwacji.<sup>18</sup>

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 jest przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, w analizie klinicznej konieczne jest wiarygodne wykazanie ich związku z klinicznie istotnymi punktami końcowymi.<sup>19</sup> Walidacja surogatowych punktów końcowych powinna być dokonana w odniesieniu do rozpatrywanego problemu zdrowotnego.

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 o wyjściowym różnym rokowaniu zakładających efekt działania leku obserwowany w całej badanej populacji.

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

---

<sup>16</sup> Pojęcia dotyczące działań niepożądanych, m.in. działania niepożądanego produktu leczniczego, ciężkiego niepożądanego działania produktu leczniczego, precyzowane są przez ustawę z 6.09.2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r., nr 45, poz 271).

<sup>17</sup> EUnetHTA Guidelines. Endpoints used for relative effectiveness assessment of pharmaceuticals: clinical endpoints. Amended Nov 2015.

<sup>18</sup> Ibidem.

<sup>19</sup> Ibidem.

analizowania złożonych punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy post-hoc; jeśli analizy w podgrupach chorych były predefiniowane na etapie planowania badania, ich wyniki mają większe znaczenie niż typowych analiz post-hoc. 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.<sup>20</sup>

Gdy wyniki oceny klinicznej uzyskane są przy użyciu skal lub kwestionariuszy, należy przedstawić informacje o ich walidacji oraz istotności klinicznej wyników. W przypadku konwersji zmiennych ciągłych lub porządkowych na zmienne dichotomiczne (np. zdrowy – chory) konieczne jest uzasadnienie punktu odcięcia<sup>21</sup>.

## 2.6. Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy skuteczności klinicznej należy włączać przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwia uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji (patrz Tab. 1).

W uzasadnionych przypadkach do analizy bezpieczeństwa powinno się włączać również dowody naukowe z niższych poziomów klasyfikacji (Tab. 1), szczególnie badania kliniczne z długim okresem obserwacji i prowadzone na próbach o dużej liczebności (patrz też rozdz. 3.3.2 Zakres analizy bezpieczeństwa). W przypadku braku danych o profilu bezpieczeństwa interwencji w rozpatrywanym wskazaniu zalecane jest odniesienie się do wyników w zakresie profilu bezpieczeństwa leku stosowanego w innych populacjach. Przedstawienie wiarygodnych danych na temat bezpieczeństwa interwencji jest kluczowe zwłaszcza w przypadku powoływania się w ocenie efektywności klinicznej na pośrednie lub surogatowe punkty końcowe.

Jeśli badanie włączone do oceny skuteczności klinicznej nie spełnia wymogów niniejszych Wytycznych co najmniej w zakresie wyboru głównych punktów końcowych (patrz rozdz. 2.5 Efekty zdrowotne), należy stwierdzić ograniczoną możliwość wnioskowania na podstawie danej analizy o rzeczywistej wartości klinicznej ocenianej technologii.

---

<sup>20</sup> Ibidem.

<sup>21</sup> Ibidem.

## 3. Analiza kliniczna

Analiza kliniczna dotyczy wyników zdrowotnych ocenianej technologii medycznej. Informuje o skuteczności i bezpieczeństwie w określonej populacji w porównaniu z odpowiednimi komparatorami<sup>22</sup> (porównawcza ocena efektywności eksperymentalnej i praktycznej, ang. *relative efficacy/effectiveness assessment*<sup>23</sup>, REA).

### 3.1. Dane

Poszukiwane w toku analizy klinicznej dane powinny dotyczyć efektywności eksperymentalnej (ang. *efficacy*) i efektywności praktycznej (ang. *effectiveness*). Wyszukiwanie i selekcja danych powinny odbywać się w ramach przeglądu systematycznego w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do tych działań i zawierający m.in. określone kryteria włączania badań do analizy oraz kryteria ich wykluczania.

#### 3.1.1. Źródła danych

W ramach analizy klinicznej należy przeprowadzić systematyczne wyszukiwanie wszystkich danych naukowych, które dotyczą rozpatrywanego problemu.

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

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

Kolejnym etapem analizy klinicznej powinno być przedstawienie wniosków płynących z odszukanych opracowań wtórnych oraz omówienie ograniczeń 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. W uzasadnionych przypadkach dopuszcza się możliwość przeprowadzenia analizy klinicznej wyłącznie w oparciu o wyniki odnalezionych przeglądów systematycznych (konieczność wykonania analizy klinicznej w krótkim czasie, odnaleziony przegląd lub przeglądy są systematyczne, aktualne, odpowiadają na postawione pytanie badawcze, a metodyka spełnia wymogi jakościowe). W celu weryfikacji aktualności przeglądu należy przeprowadzić przeszukiwanie baz informacji medycznej ukierunkowane

---

<sup>22</sup> Przy opracowywaniu tego rozdziału Wytycznych uwzględniono m.in. zawartość HTA Core Model® EUnetHTA Domena 3 „Bezpieczeństwo” i Domena 4 „Efektywność kliniczna” (EUnetHTA Joint Action 2 HTA Core Model Version 3.0 (pdf); 2016.: Domain 3. Safety; Domain 4. Clinical Effectiveness) oraz HTA Core Model® for Rapid Relative Effectiveness Assessment of Pharmaceuticals v 3.0. March 2013.

<sup>23</sup> Porównawcza ocena efektywności klinicznej – ocena korzyści zdrowotnych (*benefits*) i zdarzeń niepożądanych (*harms*) rozpatrywanej technologii medycznej w porównaniu z obecnie stosowanymi technologiami lekowymi lub nielekowymi. Patrz też przypis 5.

na identyfikację badań opublikowanych w okresie późniejszym niż objęty wyszukiwaniem w opublikowanym przeglądzie. Jakość odnalezionych przeglądów systematycznych należy ocenić z wykorzystaniem aktualnej wersji skali AMSTAR<sup>24</sup>.

Celem wykonania przeglądu systematycznego badań pierwotnych jest odnalezienie wszystkich doniesień naukowych, które spełniają kryteria włączenia do analizy. W pierwszej kolejności należy poszukiwać badań, w których bezpośrednio porównywano badaną technologię z wybranym komparatorem lub komparatorami (ang. *head to head trials*).

Podstawowymi bazami do poszukiwania badań pierwotnych są:

- MEDLINE;
- EMBASE;
- Biblioteka Cochrane.

W uzasadnionych przypadkach zalecane jest przeszukanie także innych baz informacji medycznej, zgodnie z wytycznymi EUnetHTA<sup>25</sup>.

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

- odniesień bibliograficznych zawartych w publikacjach dotyczących oceny efektywności klinicznej oraz praktycznej;
- rejestrów badań klinicznych (co najmniej 2 rejestry; wymagane jest przeszukanie rejestru [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) oraz [clinicaltrialsregister.eu](http://clinicaltrialsregister.eu)) w celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych.

Należy także rozważyć potrzebę uzupełniającej identyfikacji danych naukowych następującymi sposobami:

- konsultacje z ekspertami klinicznymi;
- niesystematyczne wyszukiwanie danych publikowanych w czasopiśmie specjalistycznych zajmujących się ocenianą technologią i nieindeksowanych w wykorzystywanych bazach informacji medycznej;
- 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/działaniach niepożądanych (na podstawie okresowych raportów o bezpieczeństwie, ang. *periodic safety update report*, PSUR);
- wykorzystanie danych z dokumentacji rejestracyjnej leku dostępnej na stronach internetowych agencji rejestracyjnych, tj. Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

---

<sup>24</sup> Biondi-Zoccai G. Evidence synthesis with overviews of reviews and meta-epidemiologic studies. Springer 2016.

<sup>25</sup> HTA Core Model® EUnetHTA Domena 4 „Efektywność kliniczna” (EUnetHTA Joint Action 2, Work Package 8. HTA Core Model. Version 3.0 (pdf); 2016: Domain 4. Clinical effectiveness) – Methodology/Where to find information? str. 141.



(URPL), EMA, FDA (w tym analiza komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania danej technologii).

W każdym przypadku należy poszukiwać danych na temat efektywności eksperymentalnej i praktycznej rozpatrywanej technologii medycznej. Dane dotyczące efektywności eksperymentalnej uzyskiwane są przede wszystkim w wyniku systematycznego przeglądu prób klinicznych z randomizacją.

W przypadku chorób rzadkich i/lub uwarunkowań etycznych dotyczących prowadzenia prób klinicznych uzasadniona jest ocena efektywności eksperymentalnej w oparciu o badania jednoramienne, szczególnie gdy taki rodzaj badań jest rekomendowany przez organy rejestracyjne.

Dane odnoszące się do efektywności praktycznej powinny pochodzić z wiarygodnych i rzetelnych badań prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. *real world data*, RWD; *real world evidence*, RWE). Mogą to być badania prospektywne oraz retrospektywne (pragmatyczne próby kliniczne z randomizacją<sup>26,27,28</sup>, badania obserwacyjne oraz bazy danych, w tym rejestry pacjentów, bazy danych płatnika oraz innych podmiotów).

W uzasadnionych sytuacjach dopuszcza się możliwość uwzględnienia w analizie klinicznej nieopublikowanych danych odnoszących się do efektywności eksperymentalnej lub praktycznej. W każdym przypadku ocena efektywności powinna opierać się na danych naukowych cechujących się najwyższym poziomem wiarygodności. Stopień zgodności efektywności eksperymentalnej i praktycznej powinien zostać opatrzony komentarzem.

### 3.1.2.Strategia wyszukiwania

Strategia wyszukiwania powinna zostać opracowana odpowiednio do zdefiniowanego problemu decyzyjnego oraz być zgodna z zaleceniami Cochrane Handbook oraz Centre for Reviews and Dissemination (CRD) wskazanymi przez EUnetHTA<sup>29</sup>, dotyczącymi prawidłowego przeprowadzenia przeglądu systematycznego. Zaleca się stosowanie strategii wyszukiwania o możliwie najwyższej czułości. Jedynie w przypadku dużej liczby trafień można zwiększać swoistość przeszukiwania kosztem jego czułości. Jeżeli w różnych bazach zastosowano strategię różniące się istotnie czułością, wymagane jest uzasadnienie takiego postępowania. Kryteria wyszukiwania powinny uwzględniać elementy schematu PICOS, przedstawionego w rozdz. 2 Analiza problemu decyzyjnego. W strategii wyszukiwania nie zaleca się stosowania słów kluczowych odnoszących się do punktów końcowych.

Efektem końcowym wyszukiwania powinno być zgromadzenie wszystkich dostępnych badań i danych niezbędnych do wykonania rzetelnej oceny skuteczności

---

<sup>26</sup> Schwartz D, Lellouch J. Explanatory and pragmatic attitudes in therapeutic trials. *J Chronic Dis.* 1967; 20: 637–648.

<sup>27</sup> Chalkidou K, Tunis S, Whicher D, et al. The role for pragmatic randomized controlled trials (pRCTs) in comparative effectiveness research. *Clinical Trials* 2012; 9(4): 436–446.

<sup>28</sup> Treweek S, Zwarenstein M. Making trials matter: pragmatic and explanatory trials and the problem of applicability. *Trials* 2009; 10: 37–46.

<sup>29</sup> EUnetHTA Guidelines: Process of information retrieval for systematic reviews and health technology assessments on clinical effectiveness. July 2015.

klinicznej i praktycznej oraz profilu bezpieczeństwa przedmiotowej technologii medycznej.

Proces wyszukiwania danych i informacji trzeba szczegółowo opisać, aby można było ocenić jego poprawność oraz umożliwić jego powtórzenie w przypadku weryfikacji analizy<sup>30</sup>. 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.

### 3.1.3. Selekcja informacji

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 PICOS (protokół przeglądu systematycznego).

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 takiej sytuacji należy przedyskutować potencjalny wpływ różnic pomiędzy populacjami na wyniki uzyskane w analizie klinicznej.

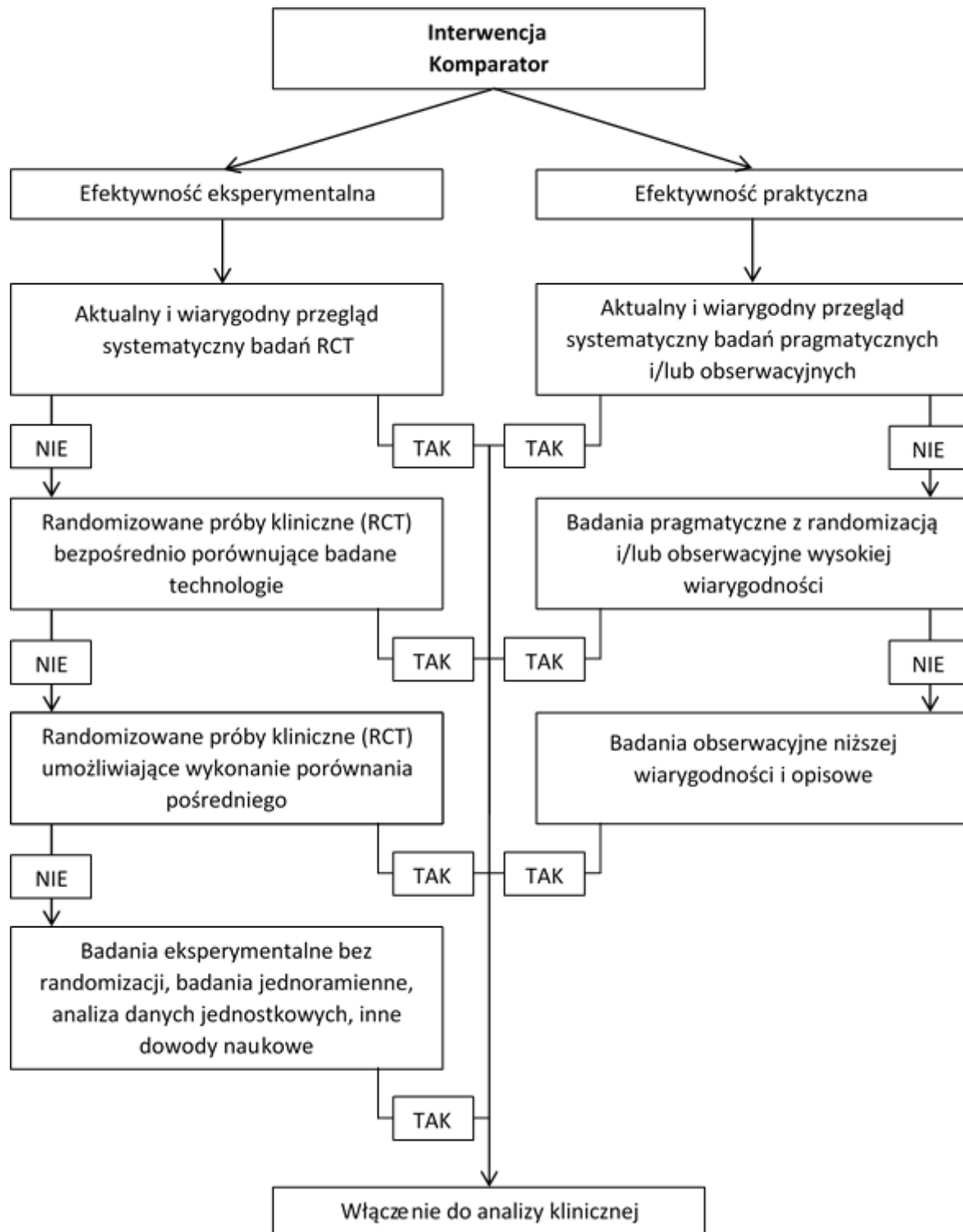
W procesie selekcji należy wyróżnić doniesienia naukowe stanowiące podstawę oceny efektywności eksperymentalnej i praktycznej.

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

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

---

<sup>30</sup> Ibidem.



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

Na wszystkich etapach selekcja badań w ramach przeglądu systematycznego powinna być wykonywana przez co najmniej dwóch analityków, którzy pracują niezależnie. Należy podać stopień zgodności<sup>31</sup> między analitykami dokonującymi selekcji na etapie analizy pełnych tekstów publikacji. Preferowaną metodą

<sup>31</sup> np. w postaci współczynnika kappa.

rozstrzygnięcia niezgodności jest uzyskiwanie konsensusu. W odpowiednich miejscach opracowania należy podać inicjały analityków wykonujących poszczególne zadania.

Analiza powinna przejrzysto informować o liczbie dostępnych doniesień naukowych na poszczególnych etapach wyszukiwania i selekcji badań. Proces prowadzący do ostatecznej selekcji należy przedstawić w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA<sup>32,33</sup>. Powinno się także przedstawić przyczyny wykluczenia badań na poszczególnych etapach selekcji oraz szczegółowe przyczyny wykluczenia – w przypadku publikacji ocenianych na podstawie pełnego tekstu.

Wszystkie skale i kwestionariusze powinny być przedstawione w załącznikach do przeglądu systematycznego.

### 3.1.4. Ocena jakości informacji

Ocena jakości danych pozwala określić ich wiarygodność wewnętrzną<sup>34</sup> (ang. *internal validity*) oraz zewnętrzną<sup>35</sup> (ang. *external validity*).

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

- metodyki przeprowadzania poszczególnych badań;
- ryzyka błędu systematycznego (ang. *bias*);
- spójności pomiędzy wynikami poszczególnych badań włączonych do przeglądu;
- stopnia, w jakim wyniki stwierdzone w badaniach naukowych można przenieść (uogólnić) na populację, której ma dotyczyć analiza.

Należy ocenić podobieństwo próby z badań klinicznych do potencjalnej populacji, podobieństwo interwencji (np. problem efektu klasy w przypadku leków), zbieżność wyników obserwowanych w badaniach naukowych z wynikami oczekiwanymi (np. problem surogatów)<sup>36</sup>.

Ocenę wiarygodności badań z randomizacją należy przeprowadzić zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook.

Badania prospektywne z grupą kontrolną i randomizacją należy oceniać za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration dla badań z randomizacją, w innych przypadkach

---

<sup>32</sup> Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med.* 2009; 151: W-65–W-94.

<sup>33</sup> Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med.* 2009; 151: 264–269.

<sup>34</sup> Wiarygodność wewnętrzna (ang. *internal validity*) dotyczy tego, w jakim stopniu wnioski wyciągnięte z badania odpowiadają rzeczywistości związkowi między badanym postępowaniem a obserwowanym punktem końcowym badania.

<sup>35</sup> 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. w jakim stopniu wnioski wyciągnięte na podstawie badanej próby można odnieść do populacji w warunkach rutynowej praktyki klinicznej.

<sup>36</sup> EUnetHTA Guidelines: Levels of evidence: Applicability of evidence in the context of a relative effectiveness assessment of pharmaceuticals. Amended Nov 2015.

(badania bez randomizacji lub badania retrospektywne) za pomocą kwestionariusza NOS<sup>37</sup>, natomiast badania jednoramienne w skali NICE<sup>38</sup>. Do oceny przeglądów systematycznych rekomenduje się zastosowanie aktualnej skali AMSTAR (przyjęte w literaturze kryteria oceny: <5 przegląd o niskiej jakości, ≥5 przegląd o umiarkowanej jakości, ≥9 przegląd o wysokiej jakości)<sup>39</sup>. Możliwa jest także osobna ocena badań za pomocą zmodyfikowanych skal, działanie to wymaga jednak uzasadnienia ich wyboru<sup>40</sup>.

### 3.1.5. Przedstawienie badań włączonych i ekstrakcja danych

W celu przedstawienia badań należy zestawić w tabelach wszystkie dane odnoszące się do określonego problemu klinicznego. 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 i uzyskane wyniki oraz inne informacje, które mają znaczenie dla oceny wiarygodności zewnętrznej.

Dla każdego badania włączonego do analizy powinno się przedstawić zwięzłą charakterystykę zamieszczoną w aneksie.

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

Zestawienie powinno być wykonane w oparciu o klasyfikację doniesień naukowych zamieszczoną w Tab. 1 wraz z podaniem typu włączonego badania. Definicje typów badań wskazanych w poniższej tabeli można znaleźć w słowniku HTAGlossary.net (jęz. angielski)<sup>41</sup>.

---

<sup>37</sup> EUnetHTA Guidelines: Internal validity of non-randomised studies (NRS) on interventions, July 2015.

<sup>38</sup> Quality assessment for Case series. NICE guidelines (CG3); June 2003 <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2>

<sup>39</sup> Shea BJ, Hamel C, Wells GA, et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. J Clin Epidemiol. 2009; 62: 1013-1020.

<sup>40</sup> Deeks JJ, Dinnes J, D'Amico R, et al. Evaluating non-randomised intervention studies. Health Technol Assess. 2003; 7: 1-173.

<sup>41</sup> HTAGlossary.net; <http://htaglossary.net/HomePage>

Tab. 1. Klasyfikacja doniesień naukowych<sup>42</sup>

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomised controlled trial</i> , RCT), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomized 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)
	IID	Badanie jednoramienne
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 opisowe	IVA	Seria przypadków – badanie pretest/posttest <sup>43</sup>
	IVB	Seria przypadków – badanie posttest <sup>44</sup>
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne oraz raporty paneli ekspertów

W ostatecznej ocenie wykorzystuje się przede wszystkim odnalezione badania z najwyższego poziomu klasyfikacji. Najwyższy poziom wiarygodności zajmują

<sup>42</sup> Modyfikacja własna na podstawie: Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews. CRD report #4, University of York, York 1996.

<sup>43</sup> Badanie typu pretest/posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim.

<sup>44</sup> Badanie typu posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania.

przeglądy systematyczne RCT (z metaanalizą danych pojedynczych pacjentów<sup>45</sup>, metaanalizą wyników włączonych badań pierwotnych lub bez metaanalizy), odzwierciedlające problem 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 spełnienia warunków oceny technologii medycznych<sup>46</sup>.

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.

## 3.2. Synteza danych w zakresie skuteczności

Synteza wyników służy agregacji odnalezionych danych oraz określeniu poziomu związanej z nią niepewności oszacowań. Wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa 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 (rozdz. 2.5 Efekty zdrowotne).

Zalecane jest opracowanie wyników za pomocą metaanalizy, pod warunkiem niestwierdzenia istotnej heterogeniczności klinicznej, metodycznej i statystycznej badań; szczegółowe omówienie warunków przeprowadzenia metaanalizy znajduje się w rozdziale 3.2.2 Metaanaliza (synteza ilościowa). W przypadku braku możliwości przeprowadzenia ilościowej analizy wyników należy wykonać analizę jakościową ograniczoną do tabelarycznego zestawienia wyników badań włączonych do przeglądu i ich krytycznej oceny.

### 3.2.1. 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<sup>47</sup>. Należy zestawić wyniki wszystkich doniesień naukowych spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego.

---

<sup>45</sup> Np. Riley R.D, Lambert P.C, Abo-Zaid G. Meta-analysis of individual participant data: rationale, conduct, and reporting. *BMJ* 2010; 340: c221-228.

<sup>46</sup> HTA Core Model® EUnetHTA Domena 4 „Efektywność kliniczna” (EUnetHTA Joint Action 2, Work Package 8. HTA Core Model. Version 3.0 (pdf); 2016: Domain 4. Clinical effectiveness), str. 150.

<sup>47</sup> Ibidem/Quality syntheses and evidence tables.

Należy przedstawić wyniki dla punktów końcowych każdego badania. 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 formie 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 odsetki 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<sup>48</sup>) wraz z przedziałami ufności i oceną istotności statystycznej zaobserwowanych różnic.

### 3.2.2. Metaanaliza (synteza ilościowa)

Przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy należy określić stopień i przyczyny niejednorodności (heterogeniczności) wyników badań. Sposób jej oceny i dalszego postępowania powinny być zgodne z wytycznymi Cochrane Collaboration<sup>49</sup>.

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.

### 3.2.3. 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

---

<sup>48</sup> Fu R, Gartlehner G, Grant M, et al.: Conducting Quantitative Synthesis When Comparing Medical Interventions: AHRQ and the Effective Health Care Program. W: Agency for Healthcare Research and Quality. Methods Guide for Comparative Effectiveness Reviews. Rockville, MD, 2010.

<sup>49</sup> Higgins JPT, Green S. Cochrane Handbook for systematic reviews of interventions. 9.5 Heterogeneity. Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011.



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 Buchera<sup>50</sup>, porównania mieszanego/sieciowego (ang. *mixed treatment comparison*) metodą Bayesa<sup>51</sup>, metaanalizy sieciowej metodą Lumley'a (ang. *Lumley network metaanalysis*) lub metaregresji. W przypadku zastosowania podejścia bayesowskiego należy ze szczególną uwagą dokonać weryfikacji wiarygodności uzyskanych wyników<sup>52,53</sup>.

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<sup>54</sup>. Interpretacja wyników jakichkolwiek porównań pośrednich powinna być bardzo ostrożna. W każdym przypadku przeprowadzania porównania pośredniego jego wyniki powinny być poddane wszechstronnej interpretacji wraz z opisem ograniczeń oraz analizą wrażliwości, przedstawiającą wyniki uwzględnienia i nieuwzględnienia badań najbardziej odbiegających metodycznie od pozostałych włączonych do porównania pośredniego<sup>55</sup>.

---

<sup>50</sup> gdy celem analizy jest porównanie ze sobą dwóch leków poprzez wspólną interwencję kontrolną.

<sup>51</sup> gdy celem analizy jest porównanie ze sobą również więcej niż dwóch interwencji.

<sup>52</sup> Jansen J.P, Trikalinos T, Cappelleri JC, 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: 157-173.

<sup>53</sup> EUnetHTA Guidelines: Comparators & Comparisons. Direct and indirect comparisons. Amended Nov 2015.

<sup>54</sup> Ibidem.

<sup>55</sup> NICE: Process and methods guides. Guide to the methods of technology appraisal 2013. NICE article [PMG9]. 04 April 2013.

### 3.3. Ocena bezpieczeństwa

#### 3.3.1. Cel

Analizę bezpieczeństwa wykonuje się w celu oceny ryzyka związanego ze stosowaniem danej technologii medycznej<sup>56,57</sup>. Uwzględnia się tu zdarzenia niepożądane i działania niepożądane – z zachowaniem rozróżnienia między nimi. Zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*) to każde zdarzenie natury medycznej występujące po zastosowaniu u pacjenta lub uczestnika badania klinicznego produktu leczniczego lub badanego produktu leczniczego i wywołujące u niego negatywne skutki, niezależnie od tego, czy istnieje związek przyczynowo-skutkowy między zastosowanym produktem leczniczym lub badanym produktem leczniczym a tym zdarzeniem.

Z kolei o działaniu niepożądanym (ang. *adverse drug reaction*) mówi się w odniesieniu do każdego zdarzenia natury medycznej występującego po zastosowaniu u pacjenta produktu leczniczego i wywołującego u niego negatywne skutki; w odniesieniu do działań niepożądanych zachodzą przesłanki pozwalające przypuszczać, że istnieje związek przyczynowo-skutkowy między zastosowanym produktem a tym działaniem.

Zdarzenia i działania niepożądane dzieli się na nieciężkie i ciężkie (ang. *non-serious* i *serious*) w zależności od skutków, jakie wywołują u pacjenta.

Definicje powyższych pojęć – zdarzenia i działania niepożądanego oraz ciężkiego zdarzenia i ciężkiego działania niepożądanego, jak i innych pojęć stosowanych w ocenie bezpieczeństwa substancji leczniczych, znajdują się w aktualnej Ustawie z dnia 6 września 2001 roku Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2008 r. nr 45, poz. 271 z późn. zm.). W odniesieniu do innych kwestii związanych z monitorowaniem bezpieczeństwa substancji leczniczych, np. oceny ich nasilenia, należy odnieść się do międzynarodowych wytycznych.<sup>58</sup>

Celem oceny bezpieczeństwa powinno być<sup>59</sup>:

- zidentyfikowanie zdarzeń i działań niepożądanych produktu leczniczego;
- ich ocena m.in. pod względem częstości występowania i istotności klinicznej;
- porównanie profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej z profilem bezpieczeństwa komparatora.

#### 3.3.2. Zakres analizy bezpieczeństwa

Zakres oceny bezpieczeństwa należy dostosować do problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej technologii medycznej. W niektórych przypadkach zakres ten

---

<sup>56</sup> HTA Core Model® EUnetHTA Domena 3 „Bezpieczeństwo” (EUnetHTA Joint Action 2, Work Package 8. HTA Core Model. Version 3.0 (pdf); 2016. Domain 3. Safety).

<sup>57</sup> Higgins JPT, Green S. Cochrane Handbook for systematic reviews of interventions. Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011.

<sup>58</sup> Np. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) publikowane przez NCI czy Good Pharmacovigilance Practices publikowane przez EMA.

<sup>59</sup> EUnetHTA Guidelines: Endpoints used in relative effectiveness assessment of pharmaceuticals – Safety. Amended Nov 2015.

może być zbliżony do stosowanego przy ocenie skuteczności, często jednak wymaga rozszerzenia. Ocena bezpieczeństwa powinna być poszerzona szczególnie w przypadku technologii innowacyjnych, technologii często powodujących działania niepożądane, a także technologii powodujących ciężkie lub poważne działania niepożądane<sup>60</sup>.

Jeżeli dane pochodzące z badań włączonych do analizy skuteczności nie są wystarczające do oceny profilu bezpieczeństwa, należy rozważyć rozszerzenie kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego, zarówno w zakresie populacji pacjentów, u których dany lek może być zastosowany, interwencji (inny schemat dawkowania, sposób podania itp.), jak i metodyki włączonych badań.

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

W ocenie bezpieczeństwa należy także uwzględnić informacje dotyczące działań niepożądanych publikowane przez urzędy zajmujące się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych (np. EMA, FDA, URPL, WHO Uppsala Monitoring Centre). Dodatkowo zaleca się przedstawić dane z raportów o zdarzeniach i działaniach niepożądanych opracowywanych przez firmy farmaceutyczne w postaci PSUR.

W przypadku zidentyfikowania wielu różnorodnych zdarzeń/działań niepożądanych dopuszcza się zawężenie oceny bezpieczeństwa do analizy najważniejszych zdarzeń/działań niepożądanych (najczęstszych, ciężkich i poważnych zdarzeń niepożądanych) razem z bardziej ogólnym omówieniem pozostałych<sup>61,62</sup>. Przyjęty zakres analizy należy uzasadnić.

### 3.4. Przedstawienie wyników

Wyniki badań klinicznych powinny być prezentowane za pomocą parametrów określających różnice w skuteczności i profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej względem komparatorów (wyniki dla punktów dychotomicznych należy zaprezentować w postaci parametrów względnych i bezwzględnych).<sup>63</sup> W przypadku braku możliwości oceny porównawczej efektywności klinicznej rozpatrywanej technologii medycznej, wyniki badań włączonych do analizy należy zastawić tabelarycznie (np. badania jednoramienne, analiza danych nt. bezpieczeństwa).

---

<sup>60</sup> Higgins JPT, Green S. Cochrane Handbook for systematic reviews of interventions. Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011.

<sup>61</sup> ibidem

<sup>62</sup> EUnetHTA Guidelines: Endpoints used in relative effectiveness assessment of pharmaceuticals – Safety. Amended Nov 2015.

<sup>63</sup> Fu R, Gartlehner G, Grant M, et al.: Conducting Quantitative Synthesis When Comparing Medical Interventions: AHRQ and the Effective Health Care Program. W: Agency for Healthcare Research and Quality. Methods Guide for Comparative Effectiveness Reviews. Rockville, MD, 2010.

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<sup>64</sup>. Opis opracowanej metaanalizy powinien być zgodny z wytycznymi PRISMA<sup>65,66</sup>. 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.

Wyniki dla poszczególnych punktów końcowych, kluczowych dla wnioskowania ws. skuteczności i bezpieczeństwa, powinny zostać zaprezentowane w postaci tabeli zestawienia danych liczbowych świadczących o wielkości efektu ocenianej interwencji i wiarygodności danych (ang. *summary of findings table*).

Przy raportowaniu wyników dla punktów końcowych należy dokładnie opisać sposoby postępowania z danymi utraconymi<sup>67</sup>.

### 3.5. 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.

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, istotną utratę pacjentów z badań, brak informacji o weryfikacji skal wykorzystywanych do oceny punktów końcowych.

---

<sup>64</sup> Higgins JPT, Green S. Cochrane Handbook for systematic reviews of interventions. 9.5 Heterogeneity. Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011.

<sup>65</sup> Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med.* 2009; 151: W-65–W-94.

<sup>66</sup> Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al.: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med.* 2009; 151: 264–269.

<sup>67</sup> EUnetHTA Guidelines. Endpoints used for relative effectiveness assessment of pharmaceuticals: clinical endpoints. Amended Nov 2015.

### **3.6. 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 przeprowadzonych analiz wrażliwości. Należy przedstawić rezultaty innych analiz dotyczących tego samego problemu i na ich tle omówić uzyskane wyniki, z podaniem uzasadnienia występujących różnic.

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

### **3.7. Wnioski końcowe**

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

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

## 4. Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna<sup>68</sup> polega na porównaniu ocenianej technologii medycznej pod względem kosztów i wyników zdrowotnych z odpowiednimi komparatorami wyłonionymi w analizie problemu decyzyjnego.

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 baz MEDLINE poprzez PubMed oraz Biblioteki Cochrane.<sup>69</sup> W przypadku nieodnalezienia publikacji w wymienionych uprzednio bazach informacji medycznej można ich poszukiwać na stronach ISPOR (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research), SMDM (Society for Medical Decision Making), PTFE (Polskie Towarzystwo Farmakoekonomiczne) itd. Wyniki, założenia, jak i zastosowaną metodykę odnalezionych analiz należy odnieść do wyników otrzymanych w opracowanej analizie ekonomicznej.

W przypadku pierwszej technologii medycznej o udowodnionej efektywności klinicznej we wskazaniu ultrazadkim<sup>70</sup> lub rzadkim<sup>71</sup> do analizy ekonomicznej zaleca się dołączyć uzasadnienie ceny.<sup>72</sup>

Uzasadnienie ceny powinno obejmować elementy specyficzne dla danego problemu decyzyjnego, w tym m.in.:

- ocenę niepewności oszacowań skuteczności klinicznej i siły interwencji względem opcjonalnych sposobów postępowania oraz niepewności oszacowań profilu bezpieczeństwa leku,
- ocenę liczebności populacji docelowej,
- ocenę niepewności oszacowań najważniejszych danych wejściowych oraz prezentowanych wyników analizy kosztów i analizy finansowej,
- ocenę stopnia innowacyjności (terapeutyczna, farmakologiczna i technologiczna),
- propozycję ceny leku oraz informację o cenach i porozumieniach cenowych w innych krajach,
- ocenę kosztu terapii jednostkowej,

---

<sup>68</sup> Nazywana też analizą opłacalności.

<sup>69</sup> 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/> EUnetHTA Joint Action 2, Work Package 8. HTA Core Model. Version 3.0 (pdf); 2016.

<sup>70</sup> Wskazanie ultrazadkie (choroba ultrazadka) – gdy zachorowalność nie przekracza 1 przypadku na 50 tysięcy mieszkańców lub nie więcej niż 700 osób w kraju.

<sup>71</sup> Wskazanie rzadkie (choroba rzadka) – gdy zachorowalność nie przekracza 5 przypadków na 10 000 tysięcy mieszkańców.

<sup>72</sup> Uzasadnienie ceny zaleca się przedstawić w przypadku, gdy kryterium choroby ultrazadkiej lub rzadkiej spełnia łączna populacja kwalifikująca się do danej technologii medycznej, z uwzględnieniem wszystkich zarejestrowanych wskazań.

- przedstawienie aktywności biznesowej i aktywności w zakresie prac badawczo-rozwojowych (ang. *research and development*, R&D) producenta w Polsce, UE i krajach EFTA,
- przedstawienie (możliwych do wykazania) kosztów R&D oraz kosztów produkcji,
- planowane koszty marketingu w przypadku uzyskania refundacji,
- propozycje porozumień podziału ryzyka.

#### 4.1. Strategia analityczna

Wyniki zdrowotne uwzględniane w analizie ekonomicznej dla interwencji oraz komparatorów powinny być określone na podstawie analizy klinicznej. Również w zakresie doboru komparatorów analiza ekonomiczna powinna być spójna z analizą problemu decyzyjnego i analizą kliniczną. Model ekonomiczny powinien być edytowalny pod względem danych wejściowych.

Przewiduje się dwie strategie przeprowadzania analizy ekonomicznej:

- opracowanie analizy ekonomicznej *de novo* w oparciu o wnioski przygotowanej wcześniej analizy problemu decyzyjnego oraz wyniki analizy klinicznej;
- 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 lokalne, polskie dane dotyczące zużycia zasobów i kosztów. Należy również dostosować do warunków polskich strukturę i parametry modelu dotyczące przebiegu postępowania diagnostyczno-terapeutycznego (np. prawdopodobieństwo przeprowadzenia przeszczepienia narządu, zależne nie tylko od stanu chorobowego pacjenta, lecz również od możliwości i uwarunkowań systemu opieki zdrowotnej).

#### 4.2. Perspektywa

Analizę należy wykonać z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych<sup>73</sup> (perspektywa płatnika publicznego) oraz z łącznej perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców przy uwzględnieniu współpłacenia za technologie medyczne (łączna perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorców). 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.

---

<sup>73</sup> Zwanego dalej płatnikiem publicznym.

Powyższe perspektywy nie wykluczają przeprowadzenia w uzasadnionych sytuacjach dodatkowych analiz z innych perspektyw, np.: społecznej (przy uwzględnieniu kosztów pośrednich), świadczeniodawcy, finansów publicznych (przy uwzględnieniu świadczeń transferowych, takich jak renty, zasiłki).

### 4.3. Horyzont czasowy

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

W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty różniące ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien być dożywotni. Wpływ założeń dotyczących długości horyzontu czasowego należy przetestować w ramach analizy wrażliwości (opracowany model powinien umożliwiać dokonywanie zmian długości horyzontu czasowego).

W przypadku gdy analiza ekonomiczna ma charakter minimalizacji kosztów i koszty związane ze stosowaniem porównywanych technologii medycznych są stałe w czasie, można przyjąć jednostkową długość horyzontu czasowego, np. 1 rok.

### 4.4. Technika analityczna

Analiza ekonomiczna technologii medycznych stanowi porównawczą ocenę zużycia zasobów koniecznych dla uzyskania efektu klinicznego. W ocenie tej można zastosować różne techniki (typy analizy) takie jak:

- analiza użyteczności kosztów<sup>74</sup>;
- analiza efektywności kosztów<sup>75</sup>;
- analiza minimalizacji kosztów<sup>76</sup>;
- analiza konsekwencji kosztów<sup>77</sup>.

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

Nie jest zalecana analiza wydajności kosztów<sup>78</sup>.

Analiza ekonomiczna standardowo powinna składać się z analizy użyteczności kosztów lub analizy efektywności kosztów. Rekomenduje się wykonywanie analizy użyteczności kosztów oraz analizy efektywności kosztów jednocześnie. W analizie

---

<sup>74</sup> Ang. *cost-utility analysis*, w polskiej literaturze nazywana też analizą kosztów-użyteczności; należy pamiętać, iż analizowana jest w niej zdrowotna, a nie ekonomiczna użyteczność interwencji.

<sup>75</sup> Ang. *cost-effectiveness analysis*, w polskiej literaturze nazywana też analizą kosztów-efektywności; należy pamiętać, iż analizowana jest w niej kliniczna, a nie ekonomiczna efektywność interwencji.

<sup>76</sup> Ang. *cost minimisation analysis*.

<sup>77</sup> Ang. *cost-consequences analysis*, w polskiej literaturze nazywana też analizą kosztów i konsekwencji oraz analizą kosztów-konsekwencji.

<sup>78</sup> Ang. *cost-benefit analysis*, w polskiej literaturze określana też jako analiza kosztów-korzyści.



efektywności kosztów efekty zdrowotne powinny być przedstawione pod postacią między innymi zyskanych lat życia (ang. *life years gained*, LYG). W sytuacji braku odpowiednich danych umożliwiających wykonanie analizy użyteczności kosztów należy wykonać analizę efektywności kosztów, w której efekty zdrowotne powinny być przedstawione pod postacią m. in. LYG.

W przypadku stwierdzenia w ramach analizy klinicznej równorzędności klinicznej porównywanych technologii medycznych lub gdy różnice między nimi nie są istotne klinicznie należy przeprowadzić analizę minimalizacji kosztów.

W przypadku braku możliwości opracowania analizy użyteczności kosztów, efektywności kosztów lub minimalizacji kosztów dopuszcza się przeprowadzenie jedynie analizy konsekwencji kosztów.

Analizę ekonomiczną można ograniczyć do analizy konsekwencji kosztów w następujących przypadkach:

- braku wiarygodnych danych umożliwiających porównanie skuteczności i bezpieczeństwa interwencji ocenianej z komparatorami bądź niejednoznacznych wyników analizy klinicznej (np. heterogeniczne populacje w badaniach klinicznych, sposób raportowania punktów końcowych w badaniach klinicznych uniemożliwiający opracowanie porównania albo z innych powodów, które należy opisać i uzasadnić w analizie). W sytuacji takiej należy dążyć do przedstawienia wyników zdrowotnych mierzonych we wspólnych jednostkach; preferowane są QALY (ang. *quality adjusted life years*; lata życia skorygowane o jakość), LY (ang. *life years*, lata życia) lub inne jednostki naturalne. W takim przypadku nie jest zasadne wyznaczanie wartości inkrementalnych lub współczynników inkrementalnych;
- gdy interwencja badana związana jest z korzystniejszymi (mniej korzystnymi) efektami zdrowotnymi oraz z niższymi (wyższymi) kosztami (konieczne jest wykazanie/uzasadnienie takiej sytuacji);
- zaistnienia innych okoliczności, które należy opisać i odpowiednio uzasadnić.

Wybór jednej techniki (typu analizy) nie wyklucza użycia innej, jako uzupełniającej.

#### **4.4.1. Analiza użyteczności kosztów**

Preferowaną miarą wyników zdrowotnych w analizie użyteczności kosztów jest QALY. QALY jest obliczane jako iloczyn lat życia oraz wartości użyteczności stanu zdrowia, która opisuje wartość jakości życia w określonym stanie zdrowia.

Wybór wartości użyteczności stanów zdrowia w modelu ekonomicznym ma kluczowy wpływ na wyniki analizy użyteczności kosztów. 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 wyróżnionych 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), którego powszechność wykorzystania

zapewnia największą porównywalność wyników analiz ekonomicznych. Zmiana jakości życia powinna być raportowana bezpośrednio przez pacjentów (wypełniających kwestionariusz EQ-5D), natomiast użyteczność przypisana tej zmianie powinna pochodzić z zestawu wartości użyteczności (ang. *value set, tariff*) uzyskanego poprzez pomiar preferencji różnych stanów zdrowia w populacji ogólnej, z wykorzystaniem jednej z metod opartych na wyborze (ang. *choice-based method*). Normy użyteczności oparte na pomiarze przy pomocy wizualnej skali analogowej (ang. *visual analogue scale, VAS*) nie spełniają tego warunku.

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

Wynikiem analizy użyteczności kosztów 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. W szczególnych przypadkach dodatkowym wynikiem analizy użyteczności kosztów jest współczynnik kosztów użyteczności (ang. *cost-utility ratio, CUR*), który stanowi iloraz kosztów i QALY danej interwencji.

#### 4.4.2. Analiza efektywności kosztów

Celem analizy efektywności kosztów jest stwierdzenie, jakiej różnicy kosztów porównywanych technologii odpowiada różnica wyniku zdrowotnego. Analiza efektywności kosztów polega na porównaniu kosztów i wyników zdrowotnych alternatywnych technologii medycznych, przy czym wyniki muszą być wyrażone w tych samych jednostkach naturalnych dla porównywanych opcji (takich jak liczba zdarzeń niekorzystnych, których uniknięto, czas wolny od objawów choroby, lata życia). Preferowaną jednostką naturalną w analizie efektywności kosztów są lata życia (LY).

W analizie efektywności kosztów oblicza się inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ang. *incremental cost-effectiveness ratio, ICER*), który stanowi iloraz różnicy kosztów i różnicy wyników zdrowotnych porównywanych technologii medycznych. W szczególnych przypadkach dodatkowym wynikiem analizy użyteczności kosztów jest współczynnik kosztów efektywności (ang. *cost-effectiveness ratio, CER*), który stanowi iloraz kosztów i efektów zdrowotnych danej interwencji. Szczególnym przypadkiem analizy efektywności kosztów jest analiza użyteczności kosztów, w której wyniki zdrowotne przedstawiane są w postaci lat życia skorygowanych o jakość (QALY).

#### 4.4.3. Analiza minimalizacji kosztów

Analiza minimalizacji kosztów jest przedstawiana, jeśli istniejące dowody naukowe potwierdzają, że wyniki zdrowotne (efektywność porównywanych technologii medycznych) są terapeutycznie równorzędne.<sup>79</sup> W takim przypadku analiza polega tylko na porównaniu kosztów.

---

<sup>79</sup> Dyskusję nt. przypadków, gdy wykonanie analizy minimalizacji kosztów jest/nie jest zasadne zawiera m.in. Briggs AH, O'Brien BJ. The death of cost-minimization analysis? *Health Economics*. 2001; 10(2): 179-184.

#### 4.4.4. Analiza konsekwencji kosztów

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

- konsekwencji/wyników zdrowotnych;
- składowych kosztów zdefiniowanych w analizie (w podziale na poszczególne kategorie kosztowe: koszt leku, koszt podania leku, koszt opieki itd.).

Analiza konsekwencji kosztów nie powinna ograniczać się do konsekwencji zdrowotnych przedstawionych tylko w postaci wyniku zdrowotnego wyrażonego w jednostkach naturalnych uwzględnionych w badaniach klinicznych, lecz powinna uwzględniać QALY, LY i inne istotne w danym kontekście wyniki zdrowotne (np. lata życia wolne od przeszczepu, lata życia wolne od progresji). W przypadku oceny wyników zdrowotnych za pomocą QALY lub LY należy również przedstawić wartości współczynników CUR/CER.

#### 4.5. Modelowanie

Modelowanie przeprowadza się, jeśli dostępne dane są niewystarczające do określenia opłacalności. Jeśli konieczne jest przeprowadzenie modelowania, należy przedstawić strukturę modelu. Stopień skomplikowania modelu oraz metoda modelowania powinny odpowiadać problemowi decyzyjnemu<sup>80,81,82,83</sup>.

Zaleca się, aby model był możliwie prosty i przejrzysty<sup>84,85</sup>, jednak przy zachowaniu szczegółowości koniecznej do prawidłowego określenia opłacalności porównywanych technologii medycznych. Założenia modelu powinny być jawne, dobrze uzasadnione i przetestowane w analizie wrażliwości.

Modele, poza uzasadnionymi sytuacjami, powinny być opracowane przy użyciu powszechnie dostępnych narzędzi<sup>86</sup>. Powinna istnieć techniczna możliwość weryfikacji opracowanego modelu.

Można odstąpić od modelowania, jeżeli dla wyników analizy klinicznej w zakresie kluczowych danych wejściowych modelu<sup>87</sup> nie wykazano istotności statystycznej różnic w zakresie efektywności klinicznej.

---

<sup>80</sup> Roberts M, Russell LB, Paltiel AD, et al. Conceptualizing a model: a report of the ISPOR-SMDM modeling good research practices task force-2. *Value Health*. 2012; 15: 804-811.

<sup>81</sup> Kamon J, Stahl J, Brennan A, et al. Modeling using discrete event simulation: a report of the ISPOR-SMDM modeling good research practices task force-4. *Value Health*. 2012; 15: 821-827.

<sup>82</sup> Siebert U, Alagoz O, Bayoumi AM, et al. State-transition modeling: a report of the ISPOR-SMDM modeling good research practices task force-3. *Value Health*. 2012; 15: 812-820.

<sup>83</sup> Marshall DA, Burgos-Liz L, IJzerman MJ, et al. Applying dynamic simulation modeling methods in health care delivery research-The SIMULATE checklist: report of the ISPOR simulation modeling emerging good practices task force. *Value Health*. 2015; 18: 5-16.

<sup>84</sup> Caro JJ, Briggs AH, Siebert U, et al. Modeling good research practices-overview: a report of the ISPOR-SMDM modeling good research practices task force-1. *Value Health*. 2012; 15: 796-803.

<sup>85</sup> Eddy DM, Hollingworth W, Caro JJ, et al. Model transparency and validation: a report of the ISPOR-SMDM modeling good research practices task force-7. *Value Health*. 2012; 15: 733-743.

<sup>86</sup> Często wykorzystuje się oprogramowanie takie jak MS Excel, TreeAge.

W przypadku uwzględnienia w modelu kluczowych danych wejściowych, dla których nie uzyskano różnic istotnych statystycznie, konieczne jest przeprowadzenie w ramach analizy wrażliwości obliczeń, w których wykorzystane zostaną tylko parametry o wykazanej znamienności statystycznej; pozostałe parametry powinny być wykluczone z modelowania lub też powinny mieć neutralny wpływ na wynik modelu.

Zasady dobrej praktyki modelowania i krytycznej oceny modeli przedstawia Tab. 2.<sup>88</sup>

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

Przedmiot oceny	Zasady dobrej praktyki	Pytania krytycznej oceny
<b>Struktura modelu</b>		
<b>Stany zdrowia</b>	Struktura modelu powinna być tak prosta, jak to możliwe, ale jednocześnie musi odpowiadać problemowi decyzyjnemu i musi być zgodna z ogólnie akceptowaną wiedzą na temat przebiegu modelowanej choroby oraz związków przyczynowo-skutkowych między zmiennymi. Brak danych nie uzasadnia eliminowania stanów lub upraszczania modelu.	Czy jasno zdefiniowano problem decyzyjny, kontekst i perspektywę? Czy opisano istotne szczegóły przebiegu modelowanej choroby? Czy opisano i uzasadniono założenia modelu? Czy uzasadniono wybór stanów w modelu? Jeśli tak, to czy jest on zgodny z wiedzą na temat choroby? Czy pominięto istotne stany zdrowia?
<b>Komparatory</b>	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 analizie problemu decyzyjnego?
<b>Horyzont czasowy</b>	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?
<b>Długość cykli (w przypadku zastosowania modeli, których struktura wymaga zdefiniowania cyklu)</b>	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?

<sup>87</sup> Kluczowe dane wejściowe modelu – dane, które mogą zdeterminować wynik analizy ekonomicznej. Dotyczą klinicznych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa ocenianej technologii. Na podstawie wyników w zakresie tych punktów w analizie klinicznej wnioskuje się o równoważności porównywanych interwencji. Patrz też: Identyfikacja danych wejściowych w Tab. 2.

<sup>88</sup> 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. Health Technology Assessment. 2004; 8: 1-158.

Przedmiot oceny	Zasady dobrej praktyki	Pytania krytycznej oceny
<b>Dane wejściowe modelu</b>		
<b>Identyfikacja danych wejściowych</b>	<p>W modelu należy wykorzystać najlepsze dostępne dane (epidemiologiczne, kliniczne, kosztowe), odpowiadające warunkom polskim. Dla uzyskania kluczowych danych wejściowych modelu należy przeprowadzić systematyczny przegląd literatury. Przez kluczowe dane należy rozumieć:</p> <p>dane dotyczące efektywności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji, użyteczności stanów zdrowia, takie zmienne, których nawet niewielka zmiana wartości powoduje istotną zmianę wyniku analizy.</p> <p>Systematyczny przegląd w tym zakresie powinien obejmować przeszukanie przynajmniej jednej bazy informacji medycznej spośród MEDLINE i EMBASE. Należy przedstawić dowody, że odpowiedni przegląd został przeprowadzony, lub uzasadnić jego brak. Jeśli źródłem danych są opinie ekspertów, należy opisać metody ich uzyskania oraz przedstawić dane źródłowe.</p>	<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 (np. kryteria doboru ekspertów, ich liczbę, sposób uzyskiwania informacji, konflikt interesów)?</p>
<b>Modelowanie danych</b>	<p>W modelowaniu danych należy stosować ogólnie akceptowane metody statystyczne.</p>	<p>Czy opisano metody użyte do modelowania danych?</p> <p>Czy spełnione są ogólnie akceptowane kryteria metod biostatystycznych i epidemiologicznych?</p>
<b>Włączanie danych do modelu</b>	<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>
<b>Analiza wrażliwości</b>		
<b>Analiza wrażliwości</b>	<p>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</p>	<p>Czy przeprowadzono analizy wrażliwości dla wszystkich kluczowych parametrów? Czy uzasadniono zakres zmienności parametrów testowanych w analizie wrażliwości?</p> <p>Czy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości?</p> <p>Jeżeli nie przeprowadzono probabilistycznej analizy wrażliwości,</p>

Przedmiot oceny	Zasady dobrej praktyki	Pytania krytycznej oceny
	<p>probabilistycznej powinien być uzasadniony (np. analiza ekonomiczna w formie porównania kosztów). Decyzję o braku uwzględniania probabilistycznej analizy wrażliwości należy poprzeć odpowiednią argumentacją przedstawioną w dokumencie analizy ekonomicznej.</p>	<p>to czy przedstawiono odpowiednią argumentację dla braku jej uwzględnienia?</p> <p>Czy brak przeprowadzenia probabilistycznej analizy wrażliwości jest uzasadniony?</p>
<b>Walidacja modelu</b>		
<b>Walidacja wewnętrzna</b>	<p>W celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu należy model systematycznie testować, np. sprawdzić, czy w przypadku użycia zerowych lub skrajnych wartości wejściowych uzyskuje się oczekiwane wyniki, analizować kod programu pod kątem błędów syntaktycznych lub testować powtarzalność przy użyciu równoważnych wartości wejściowych. Jeśli istnieją zewnętrzne (niezależne od użytych w modelu) źródła danych wejściowych i wyjściowych, model powinien być kalibrowany.</p>	<p>Czy przeprowadzono walidację wewnętrzną?</p>
<b>Walidacja konwergencji</b>	<p>Model należy porównać z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu i w przypadku różnic w wynikach wyjaśnić ich przyczynę.</p>	<p>Czy zidentyfikowano inne modele dotyczące tego samego problemu? Jeśli tak, czy porównano ich wyniki i w przypadku różnic wyjaśniono ich przyczynę?</p>
<b>Walidacja zewnętrzna</b>	<p>Walidacja zewnętrzna odnosi się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi i może polegać np. na porównaniu pośrednich danych wyjściowych modelu z opublikowanymi wynikami długoterminowych badań (jeśli takie istnieją).</p> <p>Model powinien być weryfikowalny, tak aby można 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).</p>	<p>Czy zidentyfikowano odpowiednie badania, których wyniki można porównać z wynikami modelu? Czy przeprowadzono porównanie wyników? Czy stwierdzono różnice i wyjaśniono ich przyczyny?</p>

## 4.6. Ocena wyników zdrowotnych

Dane uwzględnione w analizie ekonomicznej dotyczące wyników zdrowotnych powinny zostać uzyskane w oparciu o najlepsze dostępne źródła. Dane dotyczące względnej efektywności porównywanych interwencji powinny pochodzić z przeprowadzonej analizy klinicznej.

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).

## 4.7. Ocena kosztów

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.

### 4.7.1. Kategorie kosztów

W zależności od wybranej perspektywy, w analizie można wyróżnić:

- koszty bezpośrednie medyczne, wynikające ze zużycia zasobów potrzebnych do zapewnienia opieki medycznej oraz wspomagających proces jej świadczenia, bezpośrednio związane z opieką medyczną, takie jak wydatki poniesione na zakup leków, diagnostykę, hospitalizacje, pracę personelu medycznego;
- koszty bezpośrednie niemedyce, wynikające ze zużycia zasobów potrzebnych do zapewnienia opieki medycznej oraz wspomagających proces jej świadczenia, niezwiązane z opieką medyczną, takie jak wydatki poniesione na administrację szpitala, personel niemedyce, związane z dojazdem do szpitala; w skład kosztów bezpośrednich niemedyce z perspektywy finansów publicznych wchodzi również świadczenia społeczne, takie jak renty, zasiłki chorobowe czy świadczenia rehabilitacyjne, a także zmniejszone wpływy ze składek na ZUS oraz podatki;
- koszty pośrednie, definiowane jako koszty zasobów utraconych w związku z chorobą i jej konsekwencjami; w raportach oceny technologii medycznych są to koszty utraconej produktywności osób chorych i ich opiekunów nieformalnych; w ramach kosztów pośrednich należy ująć koszty związane z pracą płatną.

Kategorie kosztów, które powinny być ujęte w analizach przeprowadzanych z poszczególnych perspektyw, przedstawiono w Tab. 3.

Tab. 3. Przykłady kosztów bezpośrednich i pośrednich w zależności od perspektywy.

Perspektywa	Koszty bezpośrednie		Koszty pośrednie
	Medyczne	Niemedyczne	
<b>Płatnik publiczny + świadczeniobiorca</b>	Koszty związane z procesem leczenia choroby i jej powikłań: leki, wyroby medyczne, badania diagnostyczne, szczepionki, wizyty u lekarzy, świadczenia pielęgniarek, hospitalizacje, rehabilitacja – w części finansowanej przez dany podmiot	–	–
<b>Płatnik publiczny</b>		–	–
<b>Pacjent</b>		Transport niemedyczny, dieta, pomoc domowa, dostosowanie mieszkania Utracone zarobki minus renty i zasiłki (utracone zarobki netto)	–
<b>Świadczeniodawca</b>		Wydatki na administrację szpitala, personel niemedyczny	–
<b>Finanse publiczne</b>		Renty i zasiłki dla chorych i opiekunów Utracone składki ZUS oraz podatki	–
<b>Perspektywa społeczna</b>		Koszty związane z procesem leczenia choroby i jej powikłań – rozumiane jako koszt alternatywny Transport niemedyczny, dieta, płatna pomoc domowa, dostosowanie mieszkania – rozumiane jako koszt alternatywny Utracona produktywność chorego i opiekunów	

#### 4.7.2. 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 interwencji przedstawionym w analizie problemu decyzyjnego (rozdział 2 Analiza problemu decyzyjnego).

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

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

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

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



Do pomiaru zużytych zasobów może być wykorzystana zarówno metoda mikrokosztów<sup>89</sup>, jak i metoda kosztów ogólnych<sup>90</sup>, 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.

#### 4.7.3. Ustalenie kosztów jednostkowych

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

- listy standardowych kosztów;
- wcześniej opublikowane badania;
- lokalne taryfikatory opłat lub taryfy świadczeń dla danych procedur;
- bezpośrednią kalkulację;
- dane z przetargów (zamówienia publiczne w lecznictwie zamkniętym).

Wybór metody monetarnej oceny jednostek zużytych zasobów należy uzależnić od wybranej metody pomiaru zużytych zasobów<sup>91</sup>.

Wykorzystywanie lokalnych taryfikatorów opłat jest wskazane szczególnie wtedy, gdy badana interwencja jest dostępna tylko w instytucji opieki zdrowotnej określonego typu, lista opłat obejmuje dużą liczbę procedur i świadczeń, dane są dostępne dla badacza bez dodatkowych nakładów pracy i wydatków. Często jest to najlepsza i jedyna dostępna metoda, ale opłaty nie zawsze odpowiadają rzeczywistym kosztom. Wykorzystanie opłat jest metodą z wyboru w przypadku analiz przeprowadzanych z perspektywy płatnika publicznego oraz z łącznej perspektywy płatnika publicznego i świadczeniobiorców. W pozostałych przypadkach zasadne może być określenie relacji pomiędzy opłatami a rzeczywistymi kosztami. Jeżeli korzysta się z listy standardowych kosztów, dla jednostek zużytych zasobów mających znaczący udział w koszcie całkowitym lub inkrementalnym może być niezbędne zastosowanie bardziej precyzyjnych metod, np. bezpośredniej kalkulacji kosztu jednostkowego.

Utratę produktywności spowodowaną chorobą lub przedwczesną śmiercią zaleca się szacować przy zastosowaniu metody kosztów frykcyjnych<sup>92</sup>. Wyniki uzyskane tą metodą, ze względu na ograniczenie ich do okresu frykcyjnego, są bliższe realnym stratom gospodarki z tytułu chorób pracowników. Długość okresu frykcyjnego powinno się ustalić w oparciu o dane dla gospodarki polskiej; w przypadku braku takich danych zaleca się przyjmowanie jednej uniwersalnej wartości (3 miesiące).

---

<sup>89</sup> 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.

<sup>90</sup> 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.

<sup>91</sup> Np. nie ma sensu dokonywać oceny monetarnej zużytych zasobów za pomocą bezpośredniej kalkulacji, jeśli przy pomiarze zużytych zasobów korzystano z narodowych rejestrów.

<sup>92</sup> Związek Pracodawców Innowacyjnych Firm Farmaceutycznych INFARMA. Koszty pośrednie w ocenie technologii medycznych. Metodyka, badanie pilotażowe i rekomendacje. Grudzień 2014.

Oszacowania uzyskane metodą kapitału ludzkiego pokazują natomiast hipotetyczne maksymalne wartości związane z utratą produktywności. W ramach analizy wrażliwości można przedstawić oszacowania przy wykorzystaniu metody kapitału ludzkiego.<sup>93</sup>

Koszt jednostkowy utraty produktywności związanej z płatną pracą należy określić w oparciu o wartość produktu krajowego brutto (PKB) przypadającą na jednego pracującego mieszkańca i z uwzględnieniem korekty ze względu na krańcową produktywność.<sup>94</sup>

## 4.8. Dyskontowanie

Przyjęta stopa dyskontowa wynosi:

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

Zróżnicowanie 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<sup>95</sup>.

## 4.9. Przedstawianie danych

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

## 4.10. Przedstawianie wyników

Wyniki analizy ekonomicznej powinny być przedstawione w postaci:

- całkowitych wyników zdrowotnych branych pod uwagę w analizie ekonomicznej i odrębnie całkowitych kosztów porównywanych technologii, poszczególnych kategorii kosztów, różnicy w kosztach całkowitych oraz wynikach zdrowotnych, różnicy w poszczególnych kategoriach kosztów. Wyniki należy prezentować w postaci wartości średniej wraz z miarami rozrzutu (pochodzącymi z analizy probabilistycznej);

---

<sup>93</sup> Ibidem.

<sup>94</sup> Ibidem.

<sup>95</sup> Claxton K, Paulden M, Gravelle H, et al. Discounting and decision making in the economic evaluation of health-care technologies. *Health Econ.* 2011; 20: 2-15.

- inkrementalnych (ICER/ICUR) i bezwzględnych (CER/CUR) współczynników kosztów do wyników zdrowotnych, jeżeli zasadne jest ich przedstawienie.

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

## 4.11. Analiza wrażliwości i ocena niepewności wyników

### 4.11.1. Analiza wrażliwości

Niepewność wyników może wynikać z braku danych, precyzji oszacowania, założeń dotyczących metodyki. Analiza wrażliwości umożliwia odniesienie się do problemu uogólnienia wyników analizy ekonomicznej, badając, czy i w jakim zakresie wyniki oparte na pomiarach w danej próbie populacji chorych i/albo w specyficznym kontekście są prawdziwe w całej populacji i/albo innym kontekście.

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 jednokierunkowej analizy wrażliwości<sup>96</sup> oraz wielokierunkowej probabilistycznej analizy wrażliwości<sup>97</sup>. Analiza probabilistyczna powinna testować co najmniej 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 (obciążone błędem oszacowania) parametry;
- określić i uzasadnić zakres zmienności niepewnych parametrów<sup>98</sup>;
- obliczyć główne wyniki analizy (wyniki zdrowotne oraz różnicę pomiędzy nimi, koszty całkowite oraz różnicę pomiędzy nimi, ICER/ICUR, CER/CUR) przy założeniu określonej zmienności niepewnych parametrów.

Wyniki analizy wrażliwości zaleca się przedstawiać w formie tabelarycznej i – o ile to zasadne – graficznej, np. w postaci wykresu rozrzutu na płaszczyźnie

---

<sup>96</sup> Prosta analiza wrażliwości (ang. *simple sensitivity analysis*) ocenia konsekwencje wprowadzenia do modelu odmiennych wartości dla jednej (analiza jednokierunkowa, ang. *one-way sensitivity analysis*) lub kilku zmiennych (analiza wielokierunkowa, ang. *multi-way sensitivity analysis*).

<sup>97</sup> Analiza probabilistyczna (ang. *probabilistic sensitivity analysis*) uwzględnia prawdopodobieństwo wystąpienia poszczególnych wartości z zakresu zmienności danego parametru.

<sup>98</sup> 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.

opłacalności, krzywej akceptowalności (ang. *cost effectiveness acceptability curve*, CEAC), wykresu tornado, *cost disutility plane*<sup>99</sup>.

#### 4.11.2. 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 Monte Carlo<sup>100</sup>.

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 i przedziały ufności wyników (np. 95%) lub przedstawić je w inny sposób, np. za pomocą krzywej akceptowalności lub inkrementalnego zysku netto (ang. *net monetary benefit*, NMB)<sup>101</sup>.

Wybór metod oceny niepewności wyników powinien być opisany i uzasadniony<sup>102,103</sup>.

### 4.12. Ograniczenia i dyskusja

Ograniczenia i dyskusja powinny być wyraźnie oddzielone od siebie.

#### 4.12.1. 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.

---

<sup>99</sup> Eckermann S, Briggs A, Willan AR. Health technology assessment in the cost-disutility plane. *Med Decis Making* 2008; 28: 172-181.

<sup>100</sup> 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: 455-468.

<sup>101</sup> Zysk netto (ang. *net monetary benefit*, NMB) to dodatkowy efekt uzyskany dzięki zastosowaniu nowej terapii, wyrażony w jednostkach monetarnych minus dodatkowy koszt związany z nową terapią. Za: Stinnett AA, Mullahy J. Net health benefits: a new framework for the analysis of uncertainty in cost-effectiveness analysis. *Med Decis Making.* 1998; 18: S68-S80.

<sup>102</sup> Glick HA. Economic Evaluation in Clinical Trials (revised 07/21/15), rozdział 9: Confidence intervals for CER, CI for NMB, and acceptability curves; [www.uphs.upenn.edu/dgimhsr/eeinct\\_cicer.htm](http://www.uphs.upenn.edu/dgimhsr/eeinct_cicer.htm).

<sup>103</sup> Glick H, Doshi J. Evaluating sampling uncertainty in cost-effectiveness analysis: statistical considerations in economic evaluations. ISPOR 16th Annual International Meeting, May 2011, [www.uphs.upenn.edu/dgimhsr/](http://www.uphs.upenn.edu/dgimhsr/) (stan na 23.03.2016).

#### **4.12.2. Dyskusja**

Dyskusja 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 systematycznego baz informacji medycznej) oraz omówienie potencjalnych różnic w zakresie wyników i założeń analiz.

#### **4.13. Wnioski końcowe**

Podstawowe wnioski wypływające z analizy ekonomicznej należy ująć syntetycznie.

Należy wyraźnie oddzielić wyniki, ich ewentualną interpretację oraz wnioski. Wnioski winny odnosić się do celu analizy i być bezpośrednio związane z uzyskanymi wynikami. W analizie ekonomicznej wnioski powinny odnosić się do efektywności kosztowej (bądź jej braku) rozpatrywanej technologii w stosunku do technologii alternatywnych (komparatorów).

## 5. 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.

### 5.1. 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 ilościową, której wyniki przedstawiane są w jednostkach monetarnych.

#### 5.1.1. Perspektywa

Analizę wpływu na budżet należy przeprowadzić z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz – w przypadku współpłacenia – z perspektywy wspólnej płatników: płatnika publicznego i pacjentów. Dodatkowo w przypadku współpłacenia zalecane jest przedstawienie kosztów ponoszonych przez pacjenta, ich wartości średnich, a w uzasadnionych przypadkach także zakresu.

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.

#### 5.1.2. 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 leczonych pacjentów) lub obejmującego co najmniej pierwsze 2 lata (tj. 24 miesiące) od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych.

### 5.1.3. Elementy analizy

Analizę wpływu na budżet wykonuje się, uwzględniając następujące elementy:

- liczebność i charakterystykę badanej populacji;
- scenariusz przedstawiający aktualną praktykę („scenariusz istniejący”);
- scenariusz przewidywany po wprowadzeniu nowej/usunięciu obecnie refundowanej technologii („scenariusz nowy”);
- koszty ww. scenariuszy;
- wyniki inkrementalne;
- analizę wrażliwości.

### 5.1.4. Źródła danych

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.

W pierwszej kolejności należy korzystać z polskich danych epidemiologicznych, użycie danych epidemiologicznych z innych krajów powinno być uzasadnione. W przypadku niepewności danych epidemiologicznych w celu oszacowania liczebności populacji docelowej można wykorzystać dane sprzedażowe/refundacyjne.

W przypadku wykorzystania danych pochodzących z nieopublikowanych źródeł (np.: panele eksperckie, badania marketingowe, opinie organizacji pozarządowych działających na rzecz pacjentów) ważne jest, aby przedstawić konflikty interesów oraz możliwe źródła błędów systematycznego.

Dane kosztowe powinny odzwierciedlać rzeczywisty koszt związany ze stosowaniem ocenianej interwencji i komparatorów, jeżeli to możliwe z uwzględnieniem obowiązujących umów podziału ryzyka.

### 5.1.5. Populacja

W analizie wpływu na budżet populację badaną 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. Należy przy tym wziąć pod uwagę możliwe zwiększenie liczebności populacji indukowane dostępnością nowej technologii na rynku<sup>104</sup>.

---

<sup>104</sup> Np. pewien odsetek chorych dotychczas „nieleczonych” będzie stosował daną technologię, ponieważ jest skuteczniejsza i ma lepszy profil bezpieczeństwa.

W przeciwieństwie do analizy efektywności klinicznej i analizy ekonomicznej, w których populacja badana jest zamknięta (kohorta chorych jest definiowana na początku i w danym horyzoncie czasowym wszyscy włączeni chorzy pozostają w badanej populacji), w analizie wpływu na budżet populacja badana jest otwarta. Oznacza to, że poszczególni chorzy są włączani do populacji albo wyłączani, zależnie od tego, czy aktualnie spełniają zdefiniowane kryteria włączenia. W niektórych przypadkach, gdy technologia dotyczy ściśle określonej grupy chorych, 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 w oparciu o czynniki, 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. Należy uwzględnić wpływ aktualnych regulacji prawnych dotyczących refundacji produktów leczniczych.

#### **5.1.6.Scenariusze porównywane**

Analiza wpływu na budżet opiera się na określeniu „scenariusza istniejącego” i „scenariusza nowego”. „Scenariusz istniejący” uwzględnia interwencje obecnie stosowane w danej populacji (w tym brak interwencji albo interwencje stosowane w odmiennych warunkach, np. w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP)); „scenariusz istniejący” powinien pokrywać się z „aktualną praktyką” wskazaną w analizie problemu decyzyjnego (2.1.1.5 Aktualne postępowanie medyczne). „Scenariusz nowy” dotyczy rynku po wprowadzeniu technologii (która może być dodana do istniejących lub zastąpić wszystkie lub niektóre z nich) lub jej usunięciu. Założenia dotyczące „scenariusza istniejącego” oraz „scenariusza nowego” powinny być w analizie opisane i uzasadnione.

#### **5.1.7.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 odpowiadały rzeczywiście dokonywanym opłatom i realnym oszczędnościom uzyskiwanym przez płatnika publicznego/pacjenta.

W analizie wpływu na budżet należy zwrócić szczególną uwagę na to, czy skalkulowane oszczędności będą zauważalne w rzeczywistej praktyce. Pożądane jest ilościowe przedstawienie wpływu technologii na świadczenia medyczne, ponieważ 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, bądź zmiany zasad diagnostyki.

Należy wykonać osobne oszacowania dla poszczególnych rodzajów wydatków<sup>105</sup>.

Ocena całkowitej inkrementalnej zmiany nakładów powinna uwzględniać:

- wydatki związane z ocenianą technologią;
- koszt dodatkowych nakładów w systemie ochrony zdrowia związanych z wdrożeniem ocenianej technologii;
- zmniejszenie nakładów związanych ze zmniejszonym stosowaniem dotychczasowych technologii w przypadku przejścia na ocenianą technologię;
- zmniejszenie kosztów związanych z oszczędnościami w zakresie innych świadczeń (np. redukcją hospitalizacji).

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

### 5.1.8. 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. 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. stopień możliwego nadużywania ocenianej technologii), rozpowszechnienia stosowania poszczególnych technologii i kosztów stosowania oraz warunków refundacji uwzględnianych technologii. W ramach analizy wrażliwości powinno się także testować różne propozycje cenowe dla ocenianego leku.

W przypadku braku precyzyjnych danych dla Polski albo rozbieżnych oszacowań wstępnych, najważniejsze dane wejściowe powinny być poddane ocenie wielokierunkowej w ramach analizy wrażliwości w oparciu o różne źródła danych.

---

<sup>105</sup> Takich jak refundacja leków, wydatki na leczenie szpitalne, wydatki na ambulatoryjną opiekę specjalistyczną.

### **5.1.9. Przedstawienie wyników**

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

### **5.1.10. Ograniczenia i dyskusja**

Przedstawienie wyników powinno być uzupełnione dyskusją, w tym omówieniem ograniczeń analizy.

## **5.2. 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 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 ekonomicznej;
- 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 interwencji 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 niezaakceptowaniem 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 pacjentów<sup>106</sup>, np.:

- konieczność szczególnego informowania pacjenta/opiekuna,
- potrzebę zapewnienia pacjentowi prawa do poszanowania godności i intymności oraz 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®<sup>107</sup>, a niewymienione powyżej.

Podsumowanie wpływu nowej technologii medycznej na aspekty społeczne i etyczne oraz organizacyjne może być przedstawione w postaci analizy SWOT<sup>108</sup>.

### 5.3. Wnioski końcowe

Wnioski powinny odnosić się do celu analizy i być bezpośrednio związane z uzyskanymi wynikami.

---

<sup>106</sup> Prawa pacjenta określone są w ustawie z dnia 6 listopada 2008 roku o prawach pacjenta i Rzeczniku Praw Pacjenta ( Dz. U z 2016 r., poz. 186 z późn. zm.).

<sup>107</sup> HTA Core Model® EUnetHTA Domeny 6-9 „Analiza etyczna”, „Aspekty organizacyjne”, „Aspekty społeczne i dotyczące pacjentów”, „Aspekty prawne” (EUnetHTA Joint Action 2, HTA Core Model. Version 3.0 (pdf); 2016, Domain 6 “Ethical analysis”, Domain 7 “Organisational aspects” Domain 8 “Patients and Social aspects”, Domain 9 “Legal aspects”).

<sup>108</sup> 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.

## **Aneks 1. Autorzy**

### **Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA), Kraków-Warszawa, marzec 2007**

#### Grupa robocza ds. opracowania wytycznych

Tomasz Bochenek

Andrzej Gabryel

Tomasz Hermanowski

Paweł Kawalec

Maciej Niewada

Rafał Niżankowski – Przewodniczący

Ewa Orlewska

Robert Plisko

Jacek Walczak

Magdalena Władysiuk-Blicharz

w zastępstwie M. Niewady w części dyskusji uczestniczył Dominik Golicki

#### Recenzje

Roman Jaeschke

#### Wkład

Ewa Orlewska – wyjściowy projekt Wytycznych, w szczególności rozdziału 3 Analiza ekonomiczna

Magdalena Władysiuk-Blicharz, Robert Plisko – wyjściowy projekt rozdziału 2 Analiza efektywności klinicznej

#### Merytoryczne i organizacyjno-administracyjne zaangażowanie ze Agencji Oceny Technologii Medycznych

Norbert Wilk

Kinga Malottki, Łukasz Tanajewski, Anna Zawada

### **Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 2.1, Warszawa, kwiecień 2009**

#### Zespół ds. nowelizacji wytycznych

Tomasz Bochenek

Dominik Golicki

Marcin Kaczor

Paweł Kawalec

Romuald Krajewski

Joanna Lis

Krzysztof Łanda

Michał Myśliwiec

Maciej Niewada

Rafał Niżankowski

Maciej Nowicki

Ewa Orlewska

Robert Plisko

Jacek Spławiński

Jacek Walczak

Magdalena Władysiuk

Rafał Zyśk

W zastępstwie M. Władysiuk w części dyskusji uczestniczył Przemysław Ryś

Ze strony AOTM

Lidia Becla

Ewa Kiersztyn

Zbigniew J. Król – przewodniczący Zespołu

Iga Lipska

Bogusława Osińska

Małgorzata Stawska

**Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*), wersja 3.0, Warszawa, sierpień 2016**

Zespół ds. Aktualizacji Wytycznych

Andrałojć Anna

Bała Małgorzata

Bieńkowska Marzanna

Bochenek Tomasz

Czech Marcin

Czeczot Jadwiga

Dąbrowska Marta

Fac-Skhirtladze Magdalena  
Gierczyński Jakub  
Kaczor Marcin  
Kalinowska Agnieszka  
Kawalec Paweł  
Kiersztyn Ewa  
Konopka-Pliszka Małgorzata  
Kopeć Krzysztof  
Kordecka Anna – zastępca lidera Grupy analizy klinicznej  
Lipińska Aneta  
Lis Joanna  
Luchowska Katarzyna  
Maruszczyk Konrad  
Mrożek-Gąsiorowska Magdalena  
Napierała Grzegorz  
Niewada Maciej  
Niżankowski Rafał  
Nowicki Maciej  
Orlewska Ewa  
Pelczarska Aleksandra  
Piątkowska Beata  
Plisko Robert – lider Grupy analizy ekonomicznej  
Polkowska Marta  
Szafraniec-Buryło Sylwia Irena  
Walczak Jacek  
Wcisło Jacek  
Władysiuk Magdalena – lider Grupy analizy klinicznej  
Wrona Witold  
Wysoczański Wojciech – lider Grupy analizy problemu decyzyjnego  
Zawada Anna – lider Grupy analizy wpływu na system ochrony zdrowia,  
koordynatorka prac Zespołu

## Aneks 2. Użyteczności

Przygotowując analizę użyteczności kosztów, 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 przy pomocy 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 do 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 stworzonych przy użyciu metody *crosswalk*<sup>109</sup> do czasu stworzenia norm metodami bezpośrednimi. 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 posiada 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.

---

<sup>109</sup> Golicki D, Niewada M, van Hout B, et al. Interim EQ-5D-5L value set for Poland: first crosswalk value set in Central and Eastern Europe. *Value in Health Regional Issues*. 2014; 4: 19-23.

## Aneks 3. Objasnienia uzytych skrotow

AMSTAR – (ang. *a measurement tool to assess systematic reviews and meta-analysis*), skala oceny jakosci przegladow systematycznych i metaanaliz

AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

ATC – (ang. *Anatomical Therapeutic Chemical Classification System*), klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna lekow oraz innych srodkow i produktow wykorzystywanych w medycynie

BIA – (ang. *budget impact analysis*), analiza wplywu na budzet

BSC – (ang. *best supportive care*), najlepsze leczenie wspomagajace

CCT – (ang. *clinical controlled trial*), kontrolowana proba kliniczna bez randomizacji

CEAC – (ang. *cost effectiveness acceptability curve*), krzywa akceptowalnosci kosztowej efektywnosci

CER – (ang. *cost-effectiveness ratio*), wspolczynnik efektywnosci kosztow

Cochrane (Cochrane Handbook) – niezalezna miedzynarodowa organizacja non-profit, ktorej celem jest ulatwienie podejmowania swiadomych decyzji dotyczacych leczenia poprzez m.in. tworzenie analiz zgodnie z zasadami medycyny opartej na dowodach (EBM); Cochrane Handbook – podruczник opisujacy metodologie tworzenia tych analiz

CRD – (ang. *Centre for Reviews and Dissemination*) jednostka zajmujaca sie analiza dowodow naukowych (przeglad systematyczne, metaanalizy danych) oraz ich rozpowszechnieniem

CUR – (ang. *cost-utility ratio*), wspolczynnik uzytecznosc kosztow

EBM – (ang. *evidence-based medicine*), medycyna oparta na dowodach

EFTA – (ang. *European Free Trade Association*), Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu

EMA – (ang. *European Medicines Agency*), Europejska Agencja Lekow

EMBASE – (ang. *Excerpta Medica dataBASE*), biomedyczno-farmakologiczna baza bibliograficzna wydawnictwa Elsevier

EQ-5D (EQ-5D-3L, EQ-5D-5L) – (ang. *EuroQol five dimensions questionnaire*), kwestionariusze pomiaru jakosci zycia

EUnetHTA – projekt tworzacy ramy europejskiej wspolpracy w zakresie oceny technologii medycznych; dziala od 2005 r. na zasadzie kolejnych umow o dofinansowanie przez Komisje Europejska, <http://www.eunetha.eu> (dostep 31.08.2016)

Europejska Siec HTA – organizacja utworzona na podstawie art. 15 Dyrektywy Parlamentu Europejskiego i Rady 2011/24/UE z dnia 9 marca 2011 r. w sprawie stosowania praw pacjentow w transgranicznej opiece zdrowotnej, sluzaca wspolpracy miedzy krajami-czlonkami Unii Europejskiej w zakresie HTA, [http://ec.europa.eu/health/technology\\_assessment/policy/network](http://ec.europa.eu/health/technology_assessment/policy/network) (dostep 31.08.2016)

FDA – (ang. *Food and Drug Administration*), amerykańska Agencja Żywności i Leków  
HRQoL – (ang. *health-related quality of life*), jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia

HTA – (ang. *health technology assessment*), ocena technologii medycznych

HTA Core Model® – narzędzie powstałe w ramach EUnetHTA, realizujące metodologię tworzenia wspólnych europejskich raportów oceny technologii medycznych (<http://www.eunetha.eu/hta-core-model>; dostęp 31.08.2016)

ICD-9-CM – (ang. *International Classification System for Surgical, Diagnostic and Therapeutic Procedures*), Międzynarodowa Klasyfikacja Procedur Medycznych

ICD-10 – (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*), Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych

ICER – (ang. *incremental cost-effectiveness ratio*), inkrementalny współczynnik efektywności kosztów

ICUR – (ang. *incremental cost-utility ratio*), inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów

ISPOR – ang. *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*

JGP – Jednorodne Grupy Pacjentów

LY – (ang. *life years*), lata życia

LYG – (ang. *life years gained*), zyskane lata życia

MedDRA – (ang. *Medical Dictionary for Regulatory Activities*), klasyfikacja układów i narządów służąca do opisu działań niepożądanych produktów leczniczych

MEDLINE – (ang. *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*), baza bibliograficzna utrzymywana przez National Library of Medicine

NICE (skala) – skala stosowana w ocenie wiarygodności badań bez grupy kontrolnej

NMB – (ang. *net monetary benefit*), dodatkowy efekt uzyskany dzięki zastosowaniu nowej terapii, wyrażony w jednostkach monetarnych, pomniejszony o dodatkowy koszt związany z zastosowaniem nowej terapii

NOS – (ang. *Newcastle-Ottawa Scale*), skala oceny jakości badań obserwacyjnych

PICOS – (ang. *patient/population, intervention, comparison, outcome, study*), skrót mnemotechniczny określający elementy strategii wyszukiwania w przeglądzie systematycznym: P – populacja, w której dana interwencja będzie stosowana, I – interwencja; C – komparatory; O – efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna; S – rodzaj włączanych badań

PKB – produkt krajowy brutto

PRISMA – (ang. *Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*), schemat selekcji badań do przeglądów systematycznych literatury i metaanaliz

PSUR – (ang. *Periodic Safety Update Report*), okresowy raport o bezpieczeństwie

PTFE – Polskie Towarzystwo Farmakoekonomiczne

QALY – (ang. *quality-adjusted life year*), rok życia skorygowany o jakość

R&D – (ang. *research and development*), prace badawczo-rozwojowe

RCT – (ang. *randomized controlled trial*), randomizowane badanie z grupą kontrolną

REA – (ang. *relative effectiveness assessment*), porównawcza ocena efektywności klinicznej (European Commission, Enterprise and Industry – Working Group on Relative Effectiveness. Core principles on relative effectiveness. 2008; <http://ec.europa.eu/DocsRoom/documents/7581?locale=en>; dostęp 23.03.2016)

RWD – (ang. *real world data*), dane pochodzące z badań prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej

RWE – (ang. *real world evidence*), dowody skuteczności pochodzące z badań prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej

SMDM – ang. *Society for Medical Decision Making*

SuRe Info – (ang. *Summarized Research in Information Retrieval for HTA*), baza informacji medycznej

SWOT – (ang. *strengths, weaknesses, opportunities, threats*), rodzaj analizy strategicznej, opierającej się na zidentyfikowaniu silnych i słabych stron danego postępowania oraz szans i zagrożeń z nim związanych

UE – Unia Europejska

URPL – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

VAS – (ang. *visual analogue scale*), wizualna skala analogowa

WHO (WHO Uppsala Monitoring Centre) – (ang. *World Health Organization*), Światowa Organizacja Zdrowia, prowadząca centrum monitoringu bezpieczeństwa leków w Uppsali