

WYTYCZNE OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH

(HTA, ANG. HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT). WERSJA 4.0, 2026

Opracowanie zbiorowe

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

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

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

Wersja 4.0
2026

Wydawnictwo Naukowe TYGIEL składa podziękowania za zaangażowanie i czas poświęcony na dokonanie recenzji.

Recenzenja monografii:

- dr n. ekon. Zofia Skrzypczak, Wydział Zarządzania, Uniwersytet Warszawski

Recenzja i konsultacja rozdziału 9 na etapie jego opracowywania:

- prof. dr hab. Bogumił Kamiński, Zakład Wspomagania i Analizy Decyzji, Szkoła Główna Handlowa w Warszawie

Opracowanie zbiorowe

Redakcja naukowa:
dr n. farm. Magdalena Rdzanek

Współudział w redakcji naukowej do czasu zakończenia konsultacji krzyżowych:
Bartosz Trochimowicz

Skład i łamanie:
Monika Maciąg

Projekt okładki:
Marcin Szklarczyk

Korekta:
Ewelina Chodźko

© Copyright by Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

ISBN 978-83-68612-67-7

Wydawca:
Wydawnictwo Naukowe TYGIEL sp. z o.o.
ul. Głowackiego 35/341, 20-060 Lublin
www.wydawnictwo-tygiel.pl

Spis treści

1. Przedmowa **9**
2. Informacje wstępne **10**
3. Metodyka prac nad aktualizacją Wytycznych **11**
3.1. Słownik normatywny 14
4. Analiza problemu decyzyjnego **15**
4.1. Problem zdrowotny 15
4.1.1. Etiologia i patogeneza 16
4.1.2. Rozpoznawanie 16
4.1.3. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie 16
4.1.4. Epidemiologia i obciążenie chorobą 16
4.1.5. Aktualne postępowanie medyczne 17
4.2. Populacja docelowa 17
4.3. Interwencja 17
4.4. Komparatory 18
4.5. Efekty zdrowotne 21
4.6. Rodzaj i jakość dowodów 22
5. Analiza kliniczna **23**
5.1. Dane 23
5.1.1. Źródła danych 23
5.1.2. Strategia wyszukiwania 24
5.1.3. Selekcja informacji 25
5.1.4. Ocena pewności wyników 27
5.1.5. Przedstawienie metodyki włączonych badań i ekstrakcji danych 28
5.2. Synteza danych dotyczących efektów zdrowotnych 29
5.2.1. Synteza opisowa 29
5.2.2. Metaanaliza 30
5.2.3. Porównania pośrednie 31
5.3. Ocena bezpieczeństwa 32
5.3.1. Zakres analizy bezpieczeństwa 33
5.4. Przedstawienie wyników 33
5.5. Ograniczenia 34
5.6. Dyskusja 34
5.7. Wnioski końcowe 35
6. Analiza ekonomiczna **36**
6.1. Strategia analityczna 36
6.2. Perspektywa 37
6.3. Horyzont czasowy 38

6.4. Technika analityczna ... 38
6.4.1. Analiza kosztów-użyteczności (CUA) ... 39
6.4.2. Analiza kosztów-efektywności (CEA) ... 40
6.4.3. Analiza minimalizacji kosztów (CMA) ... 41
6.4.4. Analiza kosztów-konsekwencji (CCA) ... 41
6.4.5. Analiza kosztów-korzyści (CBA) ... 41
6.5. Modelowanie ... 42
6.6. Ocena wyników zdrowotnych ... 45
6.7. Ocena kosztów ... 45
6.7.1. Kategorie kosztów ... 45
6.7.2. Identyfikacja i pomiar zużytych zasobów ... 46
6.7.3. Ustalenie kosztów jednostkowych ... 47
6.8. Dyskontowanie ... 48
6.9. Przedstawianie danych ... 48
6.10. Analiza wrażliwości i ocena niepewności wyników ... 49
6.10.1. Analiza wrażliwości ... 49
6.10.2. Ocena niepewności wyników ... 50
6.11. Przedstawianie wyników ... 50
6.12. Ograniczenia ... 51
6.13. Dyskusja ... 51
6.14. Wnioski końcowe ... 51
7. Analiza wpływu na budżet ... 52
7.1. Perspektywa ... 52
7.2. Horyzont czasowy ... 52
7.3. Elementy analizy ... 53
7.3.1. Źródła danych ... 53
7.3.2. Populacja ... 53
7.3.3. Scenariusze porównywane ... 55
7.3.4. Analiza kosztów ... 55
7.3.5. Analiza wrażliwości ... 56
7.3.6. Przedstawienie wyników ... 57
7.3.7. Ograniczenia i dyskusja ... 57
8. Aspekty społeczne, etyczne i prawne ... 58
8.1. Aspekty społeczne ... 58
8.1.1. Stanowisko pacjentów ... 58
8.1.2. Wpływ na organizację ochrony zdrowia ... 59
8.2. Aspekty etyczne ... 60
8.2.1. Główne zasady etyczne w kontekście oceny technologii medycznej ... 60
8.2.2. Analiza wpływu technologii medycznej na nierówności w zdrowiu ... 60

8.3. Aspekty prawne ... 62
8.3.1. Główne zagadnienia prawne ... 62
9. Aspekty wykorzystania narzędzi sztucznej inteligencji (AI) w ocenie technologii medycznych ... 64
9.1. Cel i uzasadnienie zastosowania AI (adekwatność) ... 65
9.2. Przejrzystość i interpretowalność ... 65
9.3. Nadzór człowieka ... 66
9.4. Walidacja ... 66
9.5. Etyka, zgodność prawna, cyberbezpieczeństwo ... 67
10. Podsumowanie kluczowych zmian w Wytycznych w porównaniu z wersją 3.0 z 2016 r. ... 68
Aneks 1. Organizacja prac nad aktualizacją wytycznych ... 71
Aneks 2. Autorzy poprzednich wersji Wytycznych ... 76
Aneks 3. Wyszukiwanie i selekcja wartości użyteczności stanów zdrowia (HSUV) na potrzeby modeli ekonomicznych ... 79
Aneks 4. Przykładowy formularz do zbierania opinii pacjentów ... 83
Aneks 5. Objaśnienia użytych skrótów ... 85
Bibliografia ... 88

1. Przedmowa

Szanowni Państwo,

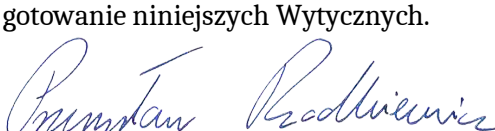
ocena technologii medycznych odgrywa kluczową rolę we współczesnych systemach ochrony zdrowia. Rosnąca liczba innowacyjnych terapii oraz ograniczoność zasobów publicznych sprawiają, że decyzje dotyczące finansowania świadczeń zdrowotnych muszą opierać się na wiarygodnych, rzetelnie ocenionych dowodach naukowych. W tym kontekście szczególnego znaczenia nabierają jasne i aktualne standardy metodyczne, które zapewniają przejrzystość procesu oceny oraz spójność formułowanych wniosków.

Przekazujemy Państwu zaktualizowane Wytyczne oceny technologii medycznych, które stanowią odpowiedź na zmieniające się otoczenie naukowe, regulacyjne i organizacyjne. Dokument ten porządkuje i rozwija zasady prowadzenia analiz wykorzystywanych w procesach oceny technologii medycznych, uwzględniając zarówno aktualny stan wiedzy, jak i doświadczenia zdobyte przez lata funkcjonowania systemu HTA w Polsce oraz Europie.

Prace nad Wytycznymi zostały przeprowadzone przez pracowników Agencji posiadających wieloletnie doświadczenie w przygotowywaniu i ocenie analiz HTA. Jednocześnie od początku zależało nam, aby proces aktualizacji uwzględniał różnorodne perspektywy. Do udziału w pracach zaproszeni zostali m.in. przedstawiciele instytucji publicznych z sektora opieki zdrowotnej, środowiska naukowego, firm przygotowujących raporty HTA oraz przemysłu farmaceutycznego. Dzięki temu możliwe było skonfrontowanie różnych doświadczeń, przedyskutowanie proponowanych rozwiązań i wypracowanie podejścia odpowiadającego potrzebom współczesnego systemu ochrony zdrowia.

Publikacja zaktualizowanych Wytycznych nie stanowi zakończenia procesu doskonalenia metod oceny technologii medycznych. Przeciwnie, postrzegamy ją jako podstawę do dalszej wymiany doświadczeń, dyskusji i poszukiwania najlepszych rozwiązań. Wierzymy, że dokument ten przyczyni się do podnoszenia jakości analiz, zwiększania przejrzystości procesów decyzyjnych oraz wzmacniania zaufania do dowodów wykorzystywanych przy podejmowaniu decyzji dotyczących zdrowia publicznego.

Dziękujemy wszystkim osobom i instytucjom, które wniosły swój wkład w przygotowanie niniejszych Wytycznych.



Przemysław Rzodkiewicz

Zastępca Prezesa
Agencji Oceny Technologii
Medycznych i Taryfikacji



Daniel Rutkowski

Prezes
Agencji Oceny Technologii
Medycznych i Taryfikacji

2. Informacje wstępne

Celem niniejszych Wytycznych oceny technologii medycznych (Wytyczne) jest określenie ogólnych standardów metodycznych prowadzenia oceny technologii medycznych, zapewniających wysoką jakość i wiarygodność wyników. Wymogi formalne dla poszczególnych typów analiz, w tym ich zakres i elementy obligatoryjne, wynikają z obowiązujących przepisów prawa w Polsce.

Technologie medyczne to leki, urządzenia, procedury diagnostyczne i terapeutyczne stosowane w określonych wskazaniach, a także organizacyjne systemy wspomagające, w których obrębie wykonywane są świadczenia zdrowotne. Niniejsze Wytyczne dotyczą produktów leczniczych i środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego.

Ocena technologii medycznych prowadzona jest w celu dostarczenia wiarygodnych danych, niezbędnych do podejmowania racjonalnych decyzji z zakresu polityki zdrowotnej, to znaczy takich, które służą dobru pacjentów, zmierzają do zapewnienia bezpieczeństwa zdrowotnego, uzyskania efektów zdrowotnych o największej wartości oraz optymalnego wykorzystania dostępnych zasobów w systemie opieki zdrowotnej.

Pełen raport oceny technologii medycznej (raport HTA) składa się z analiz: problemu decyzyjnego, klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na budżet.

W analizach należy zawrzeć informacje o zleceniodawcy oraz autorach i wkładzie każdego z nich w opracowanie analizy wraz z deklaracją o potencjalnym konflikcie interesów.

3. Metodyka prac nad aktualizacją Wytycznych

Magdalena Rdzanek, Bartosz Trochimowicz, Joanna Parkitna, Jadwiga Czeczot, Marta Słomka, Łukasz Andrzejczyk, Robert Świś, Przemysław Rzodkiewicz

Wytyczne oceny technologii medycznych po raz pierwszy zostały sformułowane w marcu 2007 r., a następnie zaktualizowane w kwietniu 2009 r. i sierpniu 2016 r. Obecna wersja Wytycznych stanowi aktualizację poprzednich dokumentów.

Metodykę prac niniejszego dokumentu oparto o zbiór dobrych praktyk tworzenia wytycznych HTA opracowany wspólnie przez międzynarodowe organizacje: *Health Technology Assessment International*, *HTAsiaLink* oraz *ISPOR Special Task Force* [1]. Kluczowe założenia przyjętej metodyki:

1. Ustalenie celu i zakresu aktualizacji

Celem aktualizacji, określonym przed rozpoczęciem prac, było uwzględnienie zmian, jakie zaszły w metodologii HTA od czasu publikacji poprzedniej wersji Wytycznych w 2016 r., dostosowanie dokumentu do aktualnych standardów metodologicznych oraz harmonizacja polskich procedur z regulacjami europejskimi[1] [2]. Prace te wpisywały się również w realizację Strategii Agencji na lata 2026–2028, której jednym z celów jest umacnianie pozycji Agencji jako niezależnego, eksperckiego ośrodka analiz HTA i taryfikacji świadczeń zdrowotnych.

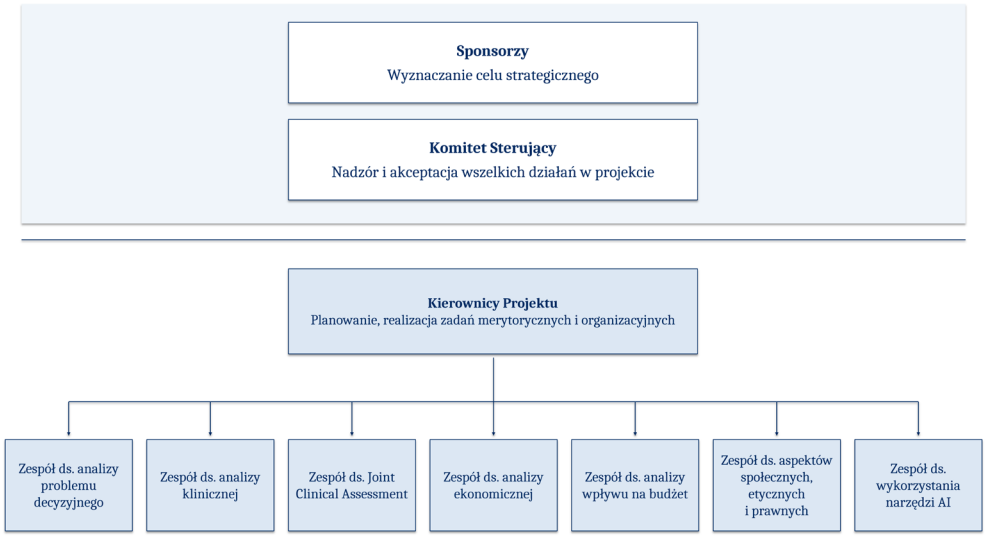
Zakres prac został wypracowany podczas fazy przygotowawczej prowadzonej wewnętrznie w Agencji, obejmującej przegląd literatury: aktualnych zagranicznych wytycznych HTA oraz publikacji odnoszących się do metodyki HTA, a następnie podlegał bieżącym zmianom w gronie wszystkich współautorów.

2. Zbudowanie Zespołu

Za aktualizację Wytycznych odpowiadał zespół doświadczonych analityków Agencji o ekspertyzie w różnych obszarach merytorycznych. Planowanie i koordynację prac merytorycznych prowadzili dwaj Kierownicy Projektu, odpowiedzialni za koordynację prac oraz spójność metodologiczną i merytoryczną dokumentu. Wszystkie prace były nadzorowane przez Komitet Sterujący składający się z osób zaangażowanych w procesy

[1] Wraz z wejściem w życie rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2021/2282 z dnia 15 grudnia 2021 r. w sprawie oceny technologii medycznych oraz zmiany dyrektywy 2011/24/UE, ustanowiono ramy wzmocnionej współpracy państw członkowskich Unii Europejskiej w zakresie oceny technologii medycznych (HTA). Na mocy tego rozporządzenia ustanowiono grupę koordynacyjną ds. oceny technologii medycznych (ang. *HTA Coordination Group*, HTACG), złożoną z przedstawicieli państw członkowskich. W ramach tej współpracy opracowywana jest wspólna metodyka oraz realizowane są wspólne działania na poziomie Unii Europejskiej, obejmujące m.in. wspólne oceny kliniczne (ang. *Joint Clinical Assessments*, JCA), wspólne konsultacje naukowe (ang. *Joint Scientific Consultations*, JSC) oraz identyfikację nowo pojawiających się technologii medycznych (ang. *Emerging Health Technologies*).

decyzyjne w Agencji. Za wyznaczenie celów strategicznych oraz akceptację całego dokumentu odpowiedzialni byli Sponsorzy (Prezes i Zastępca Agencji). Ramową strukturę zespołu przedstawiono na poniższym rysunku. Szczegółowe informacje dotyczące poszczególnych osób i ich ról w projekcie przedstawiono w aneksie 1.



Rysunek 1. Zespół ds. aktualizacji Wytycznych HTA w Agencji

3. Podejmowanie decyzji

Przyjęto, że propozycje zmian oraz nowe rozwiązania będą wypracowywane w drodze konsensusu w ramach poszczególnych zespołów roboczych lub, w przypadku wybranych kwestii, w gronie wszystkich współautorów. Nadzór nad przebiegiem prac, koordynację dyskusji oraz wsparcie w osiąganiu porozumienia zapewniali Kierownicy Projektu.

W przypadku wystąpienia rozbieżności stanowisk lub kwestii, które nie mogły zostać rozstrzygnięte na poziomie zespołu roboczego, Kierownicy Projektu przedstawiali Komitetowi Sterującemu argumenty i rekomendacje wypracowane przez zainteresowane strony. Decyzje dotyczące przyjęcia proponowanych rozwiązań podejmował Komitet Sterujący. Sponsorzy odpowiadali za akceptację zaktualizowanych Wytycznych.

4. Włączenie interesariuszy

Przyjęto transparentne zasady udziału: z każdej instytucji lub firmy zaproszono po jednym przedstawicielu; wszyscy uczestnicy podpisali umowy o współpracy zawierające m.in. deklarację konfliktu interesów. Uczestnicy prac reprezentowali różne grupy interesariuszy, co miało zapewnić uwzględnienie zróżnicowanych perspektyw podczas aktualizacji Wytycznych.

Lista interesariuszy zaproszonych do współtworzenia aktualizacji Wytycznych obejmowała:

- przedstawicieli kluczowych instytucji w obszarze polityki lekowej, m.in.: Ministerstwa Zdrowia, Komisji Ekonomicznej, Rady Przejrzystości, Narodowego Funduszu Zdrowia, Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Rzecznika Praw Pacjenta, Naczelnej Komisji Bioetycznej;
- przedstawicieli środowiska naukowego;
- przedstawicieli firm przygotowujących analizy farmakoekonomiczne;
- przedstawicieli przemysłu farmaceutycznego.

Interesariusze włączeni do procesu aktualizacji Wytycznych dołączyli do zespołów merytorycznych jako współautorzy poszczególnych rozdziałów. Pełna lista interesariuszy zaangażowanych w prace nad aktualizacją Wytycznych znajduje się w aneksie 1.

5. Tworzenie treści dopasowanych do systemu opieki zdrowotnej

Przyjęto założenie, że aktualizowane treści powinny uwzględniać specyfikę polskiego systemu opieki zdrowotnej. W procesie aktualizacji Wytycznych analizowano rozwiązania sprawdzone w innych krajach, biorąc pod uwagę możliwość ich adaptacji.

6. Nadzór Agencji

Za opracowanie, utrzymanie i aktualizację Wytycznych w Polsce odpowiada Agencja jako instytucja o odpowiednim poziomie autorytetu, niezależności oraz kompetencji technicznych w obszarze oceny technologii medycznych. Dlatego też przyjęto założenie, że rozwiązania opisane w zaktualizowanych Wytycznych powinny być spójne z ustawowymi zadaniami Agencji i jej strategicznymi kierunkami rozwoju.

7. Monitorowanie postępu prac i zapewnienie jakości

Ustalono, że prace w zespołach roboczych będą prowadzone w ramach regularnych spotkań odbywających się co najmniej raz w miesiącu. Dodatkowo, po zakończeniu prac w zespołach roboczych, zaplanowano krzyżową recenzję poszczególnych części dokumentu przez członków innych zespołów roboczych oraz etap konsultacji publicznych, umożliwiający zgłaszanie uwag przez osoby nieuczestniczące w pracach nad aktualizacją Wytycznych.

Szczegółowy harmonogram prac przedstawiono w aneksie 1.

8. Aktualizacja i doskonalenie Wytycznych

Wytyczne HTA należy traktować jako dokument podlegający ciągłemu doskonaleniu. Oprócz okresowych aktualizacji całości dokumentu, w odpowiedzi na pojawiające się potrzeby praktyczne mogą być opracowywane dodatkowe dokumenty wspierające stosowanie Wytycznych, w tym formularze, rekomendowane szablony

do zbierania opinii interesariuszy oraz załączniki techniczne doprecyzowujące wymagania dla poszczególnych rodzajów analiz. Rozwiązanie to pozwoli na szybkie reagowanie na zmiany metodologiczne i regulacyjne bez konieczności każdorazowej aktualizacji całego dokumentu.

3.1. Słownik normatywny

W celu zapewnienia spójnej interpretacji zaleceń zawartych w Wytycznych, w niniejszym dokumencie przyjęto słownik normatywny. Znaczenie używanych zwrotów:

- „należy" oznacza domyślny standard wynikający z przyjętych powszechnie metod lub przepisów prawa, od którego można odstąpić tylko w uzasadnionych przypadkach;
- „zaleca się" oznacza rekomendację metodyczną, której zastosowanie zależy od adekwatności do problemu decyzyjnego i dostępności danych;
- „dopuszcza się" oznacza akceptowalną alternatywę, jeżeli została uzasadniona i nie obniża wiarygodności wnioskowania w stopniu istotnym dla decyzji;
- „nie zaleca się" oznacza negatywną rekomendację metodyczną, stosowanie danej praktyki co do zasady powinno być ograniczane lub unikane; dopuszczalne jest jedynie w wyjątkowych, uzasadnionych okolicznościach, gdy przemawiają za tym istotne względy metodyczne lub dostępność danych i nie prowadzi to do istotnego obniżenia wiarygodności wnioskowania;
- „nie należy" oznacza, że dana praktyka pozostaje w sprzeczności z powszechnie przyjętą metodologią lub może prowadzić do naruszenia obowiązujących wymagań prawnych; co do zasady nie powinna być stosowana. Odstąpienie od tej zasady jest dopuszczalne jedynie w wyjątkowych i szczegółowo uzasadnionych przypadkach, o ile nie prowadzi do naruszenia przepisów prawa.

4. Analiza problemu decyzyjnego

Katarzyna Dekiel, Izabela Górska, Anna Kaczorek-Juszkiewicz, Ewa Kiersztyn, Marcin Lipowski, Krzysztof Łanda, Kinga Orzeł, Marcin Rędowicz, Janusz Szyndler

Analiza problemu decyzyjnego (APD) stanowi przegląd podstawowych informacji niezbędnych do poprawnego wykonania raportu HTA. Zaleca się wykonanie analizy problemu decyzyjnego jako oddzielnego dokumentu. Niezależnie od formy, APD stanowi wspólny punkt wyjścia dla pozostałych analiz związanych z procesem oceny danej technologii medycznej. W analizie problemu decyzyjnego należy przedstawić kierunki i zakres analiz oraz metody, w tym zasady wyboru danych i informacji zawartych w raporcie HTA. Zaleca się unikanie powielania informacji zawartych w analizie problemu decyzyjnego oraz w pozostałych analizach. W analizach: klinicznej, ekonomicznej i wpływu na budżet należy odwołać się do odpowiednich fragmentów analizy problemu decyzyjnego wraz ze skrótowym przedstawieniem kluczowych założeń, krytycznych dla interpretacji wyników.

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);
- interwencja (I);
- komparatory (C);
- efekty zdrowotne[2], czyli punkty końcowe, względem których oceniane będą skuteczność i bezpieczeństwo (O);
- rodzaj włączanych badań (S).

4.1. Problem zdrowotny

Przystępując do wykonania raportu HTA, należy przedstawić problem zdrowotny, którego ma on dotyczyć.

Opis problemu zdrowotnego, dokonany w oparciu o wiarygodne i aktualne 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 dla rozpatrywanej jednostki chorobowej.

Charakteryzując problem zdrowotny, należy podać definicję jednostki chorobowej wraz z kodem ICD-10 [3] lub ICD-11 [4] (albo kodem innej aktualnie obowiązującej wersji Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób (ang. *International Classification of Diseases*)), zwięzły opis oraz ogólną klasyfikację.

[2] Wyniki uzyskiwane w zakresie skuteczności (klinicznej lub praktycznej) i bezpieczeństwa.

Jeżeli przedmiotem analiz jest szczególna subpopulacja[3] chorych (np. z określonym stopniem zaawansowania choroby), należy przedstawić zwięzły opis ogólny jednostki chorobowej, po czym przejść do szczegółowej charakterystyki docelowego problemu zdrowotnego.

4.1.1. Etiologia i patogeneza

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

4.1.2. 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 dowodach naukowych. Jeśli w rozpoznawaniu stosowane są swoiste skale lub testy, należy je scharakteryzować z podaniem punktów odcięcia i informacji o ich walidacji.

4.1.3. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Należy opisać naturalny przebieg choroby i objawy / zespoły objawów, ze szczególnym uwzględnieniem tych istotnych z perspektywy chorego. W opisie należy wskazać czynniki rokownicze oraz czynniki wpływające na przebieg choroby, a także omówić związaną z chorobą utratą jakości życia. Należy przedstawić sposób monitorowania postępu choroby. Należy jednoznacznie wskazać, które punkty końcowe badań klinicznych można uznać za istotne klinicznie.

4.1.4. Epidemiologia i obciążenie chorobą

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

[3] Podzbiór populacji pacjentów objętych wskazaniem terapeutycznym. Subpopulacje mogą być definiowane w celu rozwiązania różnych problemów decyzyjnych. Potencjalne powody do wyodrębnienia subpopulacji mogą być następujące:

- różne komparatory są uważane za odpowiednie dla różnych subpopulacji;
- wskazanie terapeutyczne obejmuje wyraźnie różne podpopulacje, np. zdefiniowane przez konkretne jednostki nowotworowe;
- subpopulacje mają różne rokowania, dlatego oczekuje się różnej skuteczności ocenianej technologii.

4.1.5. Aktualne postępowanie medyczne

Należy przeprowadzić wyszukiwanie wytycznych klinicznych opartych na dowodach, ze szczególnym uwzględnieniem polskich wytycznych klinicznych, a następnie przedstawić zalecane leczenie. Zaleca się, aby opis zawierał zwięźle przedstawiony sposób leczenia w poszczególnych stopniach zaawansowania choroby, z naciskiem na stopień rozwoju choroby, w którym ma być stosowana terapia stanowiąca przedmiot oceny.

Ponadto należy odnieść się do miejsca ocenianej technologii w procesie terapeutycznym: linii leczenia – zaleca się wskazanie wszystkich linii leczenia, począwszy od diagnozy do linii, w ramach której ma być zastosowana oceniana technologia, a także (jeśli istnieją) linii leczenia następującej już po zastosowaniu ocenianej technologii (preferowana jest forma graficzna lub tabelaryczna wraz z opisem).

Istniejąca aktualna praktyka medyczna w Polsce może nie pokrywać się z zalecaną w międzynarodowych wytycznych klinicznych (patrz też rozdz. 4.4 Komparatory).

Należy przedstawić wszystkie opcje terapeutyczne refundowane aktualnie w Polsce w ocenianym wskazaniu.

4.2. Populacja docelowa

Należy przedstawić charakterystykę populacji docelowej, czyli populacji, w której oceniana technologia będzie stosowana. W tym celu należy porównać wskazania zarejestrowane ze wskazaniami rozpatrywanymi w analizie; ewentualne rozbieżności 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 przedstawić kryteria służące jej wyodrębnieniu. Należy wykazać, że zawężoną populację da się jednoznacznie wyodrębnić za pomocą wskazanych kryteriów; jeśli tak nie jest – przeanalizować przyczyny i konsekwencje takiego stanu rzeczy.

Należy w sposób orientacyjny określić potencjalną liczebność populacji; szczegółowe zasady oszacowania liczebności populacji na potrzeby analizy wpływu na budżet określa rozdz. 7.3.2.

4.3. Interwencja

Należy przedstawić interwencję ocenianą z uwzględnieniem następujących aspektów [5]:

- nazwa handlowa i nazwa substancji czynnej, dawka, prezentacja i postać, droga podania, sposób dawkowania;
- informacja, czy ocena interwencji dotyczy nowego jej wskazania / postaci / drogi podania;

- informacja, czy jest to technologia stosowana samodzielnie, czy dodana do dotychczasowego standardu leczenia (ang. *add-on*);
- dopuszczenie do obrotu: podmiot odpowiedzialny i/lub wnioskodawca. Dla technologii niezarejestrowanych w Polsce właściwe jest podanie dat i miejsc ich rejestracji w innych krajach oraz warunków określonych przez instytucje rejestrujące, w szczególności Agencji ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*, FDA), 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;
- 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;
- materiały eksploatacyjne i specjalistyczny sprzęt niezbędne do stosowania interwencji (jeśli dotyczy);
- status refundacyjny w Polsce, z podaniem zakresu wskazań objętych refundacją, w tym zakresu wskazań pozarejestracyjnych (wraz z kodem ICD-10 i/lub ICD-11);
- informacje o potencjalnym rodzaju innowacyjności ocenianej interwencji: terapeutycznej, farmakologicznej, technologicznej czy innowacji użytkowania (np. dla pacjenta, lekarza);
- wcześniejszą ocenę interwencji i jej zakres, w tym w ramach JCA lub JSC.

Należy wskazać, czy zgodnie z wytycznymi klinicznymi i/lub Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) 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 oraz zakres jej finansowania w innych krajach.

4.4. Komparatory

Ocenę interwencji należy przeprowadzić w porównaniu z interwencjami, które są obecnie stosowane w populacji docelowej.

Interwencje opcjonalne, których skuteczność, bezpieczeństwo i koszt stanowią punkt odniesienia w ocenie nowej technologii, nazywane są komparatorami. Porównanie takie ma na celu zbadanie, czy oceniana interwencja niesie dodaną wartość terapeutyczną lub ekonomiczną.

Technologią opcjonalną może być każda technologia medyczna, w tym np. lek, wyrób medyczny, procedura medyczna, interwencja psychologiczna, radioterapia, fizjoterapia, zabieg chirurgiczny, a także porada (np. w zakresie rzucania palenia) oraz kombinacja interwencji zdrowotnych przeprowadzanych równocześnie lub sekwencyjnie, jak również naturalny przebieg choroby (brak aktywnego leczenia). W przypadku pierwszej ocenianej technologii medycznej w danym wskazaniu lub w danej subpopulacji technologią opcjonalną jest często najlepsza terapia wspomagająca (ang. *best supportive care*, BSC[4]).

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

Jako komparatory dla ocenianej technologii medycznej należy wybrać technologie medyczne, które stanowią istniejącą (aktualną) praktykę medyczną, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię (patrz rozdz. 4.1.5 Aktualne postępowanie medyczne). Źródłem informacji na temat istniejącej praktyki medycznej mogą być m.in.:

- wykaz świadczeń gwarantowanych[5] [6];
- analiza rynku sprzedaży leków;
- wytyczne praktyki klinicznej oraz konsultacje z ekspertami klinicznymi;
- rejestry.

Dokonując wyboru komparatora, należy wziąć pod uwagę m.in. udziały rynkowe poszczególnych technologii opcjonalnych, przewidywane trendy rynkowe, aktualne wytyczne i standardy postępowania, praktykę kliniczną oraz opinie ekspertów klinicznych[6]. Każdorazowo ostateczna decyzja o wyborze komparatora zależy od specyfiki analizowanego wskazania i wymaga indywidualnej oceny.

Zaleca się również uwzględnienie celu leczenia: np. wyleczenie, wydłużenie przeżycia, opóźnienie rozwoju choroby, zapobieganie i kontrola objawów, zapobieganie/przeciwdziałanie działaniom niepożądanym. Nie należy dzielić przyjętych komparatorów na główne oraz dodatkowe.

W przypadku uznania za komparator tzw. terapii standardowej (ang. *standard of care*, SoC[7]) czy BSC należy szczegółowo opisać, jakie technologie medyczne składają się

[4] Terapia zapewniająca możliwie najlepsze, indywidualnie dopasowane do pacjenta leczenie wspomagające, mające na celu łagodzenie objawów i poprawę jakości życia związanej ze zdrowiem. „Wspomagające" oznacza, że leczenie nie jest przede wszystkim skierowane na leczenie choroby, lecz na radzenie sobie z jej objawami.

[5] Dostępny na stronach NFZ pod adresem: https://www.nfz.gov.pl/dla-pacjenta/informacje-o-swiadczeniach/wykaz-swiadczen-gwarantowanych/ (stan na 19.10.2026 r.).

[6] Należy opisać metody uzyskania opinii ekspertów oraz przedstawić dane źródłowe.

[7] Postępowanie uznawane za standardowe w danym wskazaniu w danym systemie opieki zdrowotnej, obejmujące farmakoterapię lub interwencje niefarmakologiczne (takie jak psycho-terapia, radioterapia, fizjoterapia czy zabieg chirurgiczny); jego elementem może być terapia podstawowa (ang. *background therapy*), tj. leczenie stosowane równolegle we wszystkich porównywanych ramionach. SoC może być

na przyjęty komparator. Elementem SoC może być terapia podstawowa (ang. *background therapy*), oznaczająca leczenie stosowane równolegle, które może być postępowaniem rutynowym, na przykład jako element standardu opieki w danym wskazaniu. Opisując komparator, należy wskazać, czy terapia podstawowa stanowi część leczenia zarówno w grupie otrzymującej ocenianą interwencję, jak i w grupie stosującej komparator.

Komparatorem może być również uważna obserwacja (ang. *watchful waiting*)[8].

Nie należy dokonywać wyboru komparatora, opierając się jedynie na udziale danej technologii medycznej w rynku. Przyjęcie arbitralnych punktów odcięcia dla udziałów w rynku może skutkować odrzuceniem technologii opcjonalnych istotnych, biorąc pod uwagę inne aspekty ważne w ocenie technologii medycznych.

Nie należy odrzucać danej technologii wyłącznie na podstawie możliwości jej stosowania jedynie w subpopulacji pacjentów. Podczas procesu selekcji komparatorów nie należy także kierować się *a priori* wiedzą na temat spodziewanej skuteczności branych pod uwagę technologii opcjonalnych.

Dopuszcza się możliwość łączenia technologii opcjonalnych w tzw. koszyki komparatorów, pod warunkiem, że nie różnią się w znaczący sposób jednym z poniższych:

- skutecznością i/lub bezpieczeństwem;
- kosztem stosowania;
- dostępnością (w ujęciu refundacyjnym, organizacyjnym, geograficznym);
- innymi aspektami ważnymi dla problemu decyzyjnego wskazującymi na heterogeniczność branych pod uwagę komparatorów.

Gdy jest to metodycznie właściwe, należy dążyć do przedstawienia wyniku porównania ocenianej technologii z łącznym oszacowaniem efektów zdrowotnych dla koszyka komparatorów, uzyskanym np. w wyniku przeprowadzonej metaanalizy.

Brak uwzględnienia istotnych technologii opcjonalnych jako komparatorów stanowi ryzyko ograniczonej lub nieakceptowalnie niskiej przydatności przeprowadzonych analiz HTA. Wybór komparatorów i odrzucenie określonych opcji zawsze należy dokładnie uzasadnić. Należy przedstawić argumentację dotyczącą uznania danych opcji za komparatory, a także uzasadnienie, dlaczego pozostałe opcje nie zostały za nie uznane.

Wszystkie ostatecznie wybrane komparatory należy uwzględnić w dalszych analizach HTA, zachowując spójność komparatorów w analizie klinicznej i ekonomicznej oraz odpowiednie przejmowanie udziałów komparatorów w rynku przez ocenianą interwencję w ramach analizy wpływu na budżet.

---

również nazywane najlepszą praktyką, standardową opieką medyczną, standardową terapią, leczeniem standardowym.

[8] Stan, w którym nie ma wskazań do interwencji terapeutycznej ani do leczenia mającego na celu wyleczenie choroby, ani do leczenia objawowego lub wspomagającego, chyba że pojawią się lub zmienią się objawy. Strategia „uważnej obserwacji" obejmuje regularną kontrolę zgodnie z odpowiednim kontekstem opieki zdrowotnej.

4.5. Efekty zdrowotne

Ocena efektów klinicznych jest jednym z kluczowych elementów oceny technologii medycznych. W ramach APD należy zaproponować zestaw miar wyników odnoszących się do skuteczności i bezpieczeństwa interwencji. Zaleca się, aby uwzględnione miary umożliwiały kompleksową ocenę efektu leczenia oraz obejmowały miary istotne z perspektywy pacjenta.

Zaleca się, aby punkty końcowe raportowane w analizach:

- były zdefiniowane i uzasadnione w opisie problemu decyzyjnego;
- dotyczyły ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu;
- odzwierciedlały medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego (znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji klinicznych) i jednocześnie umożliwiały wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami.

Zaleca się przedstawienie minimalnego okresu obserwacji / horyzontu czasowego, w którym możliwe będzie uzyskanie mierzalnych wyników w analizie klinicznej. Zaleca się także przedstawienie konsekwencji wykorzystania w analizie niedojrzałych danych (ang. *immature data*) i oceny niepewności oszacowań z tym związanych.

Oceny korzyści zdrowotnych związanych ze stosowaniem ocenianej technologii medycznej należy dokonać przede wszystkim poprzez ocenę efektów klinicznych. Główne kategorie grupujące istotne klinicznie punkty końcowe to:

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

Do klinicznie istotnych efektów zdrowotnych należą też wyniki dotyczące bezpieczeństwa. Mogą one być oceniane pod względem nasilenia przy użyciu różnych skal – w analizach należy jednoznacznie wskazać zastosowaną skalę. O ile to możliwe, zaleca się przedstawienie wyników z długoterminowych lub końcowych pomiarów. Jeżeli pomiar końcowych wyników leczenia nie jest możliwy, zaleca się przedstawienie wyników z okresu pośredniego (ang. *interim results*), których celem jest zastąpienie bezpośrednich, niemożliwych do zaobserwowania lub niepraktycznych do wykorzystania w danym badaniu klinicznym wyników. W zależności od pytania badawczego istotne mogą być również krótkoterminowe wyniki leczenia.

Jeśli w analizie skuteczność ocenia się z wykorzystaniem surogatowego punktu końcowego, należy wiarygodnie wykazać jego związek z efektem leczenia w odniesieniu do końcowego wyniku istotnego dla pacjenta. Walidacji surogatowych punktów końcowych należy dokonać w odniesieniu do rozpatrywanego problemu zdrowotnego. Należy przedstawić poziomy walidacji (związek surogatowego punktu końcowego z klinicznie istotnym punktem końcowym w danej populacji/subpopulacji) oraz określić niepewność oszacowań z tym związanych i ryzyko błędu wnioskowania [7].

Nie zaleca się opierania wnioskowania na punktach końcowych zdefiniowanych w ramach analizy *post hoc* [8]; dopuszcza się ich wykorzystanie w uzasadnionych przypadkach (np. analiza specyficznych subpopulacji), przy czym należy je interpretować z ostrożnością i wyraźnie oznaczyć jako eksploracyjne. Należy odróżnić analizy *post hoc* od analiz w podgrupach[9] chorych o wyjściowym różnym rokowaniu, zakładających efekt działania leku obserwowany w całej badanej populacji.

Stosowanie złożonych punktów końcowych jest zalecane wyłącznie w przypadku, gdy zostały one predefiniowane w protokole badania klinicznego. Nie zaleca się analizowania złożonych punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy *post hoc*. W przypadku raportowania złożonych punktów końcowych należy podać nie tylko wyniki dla złożonego punktu końcowego, ale też oddzielnie dla każdego komponentu.

Gdy wyniki oceny klinicznej zostały uzyskane przy użyciu skal lub kwestionariuszy, należy przedstawić informacje o ich walidacji oraz istotności klinicznej wyników. W przypadku konwersji zmiennych ciągłych lub porządkowych na zmienne dychotomiczne (np. zdrowy–chory), należy jasno określić i uzasadnić dowodami klinicznymi lub perspektywą pacjenta punkt odcięcia, przy czym analiza dychotomiczna powinna uzupełniać, a nie zastępować analizę opartą na skali pierwotnej.

Należy przedstawić minimalną klinicznie istotną różnicę (ang. *Minimal Clinically Important Difference*, MCID) dla uwzględnionych punktów końcowych. MCID można zdefiniować jako minimalną zmianę wyniku postrzeganą przez pacjenta jako poprawa lub pogorszenie [7].

4.6. Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa należy włączać przede wszystkim dowody naukowe, których metodyka umożliwia uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych, zgodnie z podstawową zasadą oceny technologii medycznych (ang. *the best available evidence*).

W uzasadnionych przypadkach do analizy bezpieczeństwa dopuszcza się włączanie dowodów naukowych o niższym poziomie wiarygodności (patrz rycina 1. rozdz. 5.1.3 Selekcja informacji), szczególnie badań klinicznych z długim okresem obserwacji i prowadzonych na próbach o dużej liczebności (patrz też rozdz. 5.3.1 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 skuteczności klinicznej na pośrednie lub surogatowe punkty końcowe.

[9] Podgrupa populacji badanej zdefiniowana przez jedną lub więcej określonych charakterystyk pacjenta (np. wiek, płeć, markery genetyczne, nasilenie choroby) mierzonych na początku badania. Analizy podgrup przeprowadza się w celu zbadania potencjalnych modyfikacji efektu związanych z tymi konkretnymi charakterystykami pacjenta.

5. Analiza kliniczna

Marcin Kaczor, Anna Korecka-Polak, Małgorzata Bała, Karolina Dziadek, Anna Kaczorek-Juszkiewicz, Małgorzata Konopka-Pliszka, Paweł Kawalec, Agata Miszczak-Kaczorowska, Kinga Orzeł, Marcin Rędowicz, Anna Zawada

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

5.1. Dane

Należy uwzględnić zakres danych dotyczących skuteczności klinicznej (eksperymentalnej) (ang. *efficacy*) i bezpieczeństwa, wykazanych w interwencyjnych badaniach klinicznych, oraz skuteczności praktycznej (ang. *effectiveness*) i bezpieczeństwa, ocenianych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Wyszukiwanie i selekcję danych należy przeprowadzać 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.

5.1.1. Źródła danych

W ramach analizy klinicznej należy przeprowadzić systematyczne wyszukiwanie wszystkich danych naukowych, które dotyczą rozpatrywanego problemu i spełniają kryteria włączenia do analizy.

Podstawowymi bazami do wyszukiwania systematycznego są:

- MEDLINE;
- EMBASE;
- Biblioteka Cochrane.

W uzasadnionych przypadkach zalecane jest przeszukanie także innych baz informacji medycznej.

Zaleca się uzupełnienie przeszukiwania baz informacji medycznych poprzez skorzystanie z innych źródeł, w tym:

- odniesień bibliograficznych zawartych w publikacjach dotyczących oceny skuteczności klinicznej oraz praktycznej;
- rejestrów badań klinicznych w celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych (należy przeszukać co najmniej rejestr clinicaltrials.gov [9] oraz clinicaltrialsregister.eu [10] / euclinicaltrials.eu [11], a także platformę badań klinicznych EMA clinicaldata.ema.europa.eu [12]).

Należy także rozważyć potrzebę uzupełniającej identyfikacji danych naukowych następującymi sposobami:

- konsultacje z ekspertami klinicznymi;
- niesystematyczne wyszukiwanie danych publikowanych w czasopismach 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; wyszukiwanie rejestrów organizacji zrzeszających pacjentów;[10]
- wykorzystanie wyszukiwarek internetowych;
- konsultacje z podmiotami odpowiedzialnymi, 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 (URPL), EMA, FDA, w tym analiza komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania danej technologii.

5.1.2. Strategia wyszukiwania

Strategię wyszukiwania, zarówno w bazach głównych, jak i rejestrach, należy opracować odpowiednio do zdefiniowanego problemu decyzyjnego. Zaleca się stosowanie strategii wyszukiwania o możliwie najwyższej czułości. Jedynie w przypadku dużej liczby trafień dopuszcza się zwiększanie swoistości wyszukiwania kosztem jego czułości. Jeżeli w różnych bazach zastosowano strategie różniące się istotnie czułością, należy uzasadnić takie postępowanie. Kryteria wyszukiwania należy opracować z uwzględnieniem elementów schematu PICOS, przedstawionego w rozdz. 4. W strategii wyszukiwania nie zaleca się stosowania słów kluczowych odnoszących się do punktów końcowych.

W wyniku wyszukiwania należy zgromadzić wszystkie dostępne badania i dane niezbędne do przeprowadzenia rzetelnej oceny skuteczności klinicznej (eksperymentalnej) i skuteczności praktycznej oraz profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

Proces wyszukiwania danych należy szczegółowo opisać, aby można było ocenić jego poprawność oraz powtórzyć wyszukiwanie w przypadku weryfikacji analizy. Przedstawienie wyników wyszukiwania należy opracować z uwzględnieniem następujących informacji:

- słowa kluczowe i deskryptory zastosowane w czasie wyszukiwania;
- użyte operatory logiki Boole'a;

[10] np. https://catalogues.ema.europa.eu [13]

- użyte filtry;
- przedział czasowy objęty wyszukiwaniem / datę ostatniego wyszukiwania;
- liczby odnalezionych rekordów oddzielnie dla poszczególnych zapytań (kwerend) użytych w strategii wyszukiwania.

5.1.3. 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 etapy – na podstawie pełnych tekstów publikacji. Selekcji badań należy dokonywać na podstawie przyjętych przed rozpoczęciem wyszukiwania kryteriów włączenia i wyłączenia, zgodnych ze zdefiniowanym w ramach APD schematem PICOS (protokół przeglądu systematycznego).

Przy selekcji badań zaleca się uwzględniać publikacje w językach: angielskim, polskim, a w uzasadnionych przypadkach – także w innych.

Na wszystkich etapach przeglądu systematycznego należy zapewnić przeprowadzenie selekcji badań przez co najmniej dwóch niezależnie pracujących analityków. Należy podać stopień zgodności[11] między analitykami dokonującymi selekcji na etapie analizy pełnych tekstów publikacji. Zalecaną metodą rozstrzygania niezgodności jest uzyskiwanie konsensusu. W odpowiednich miejscach opracowania należy podać inicjały analityków wykonujących poszczególne zadania.

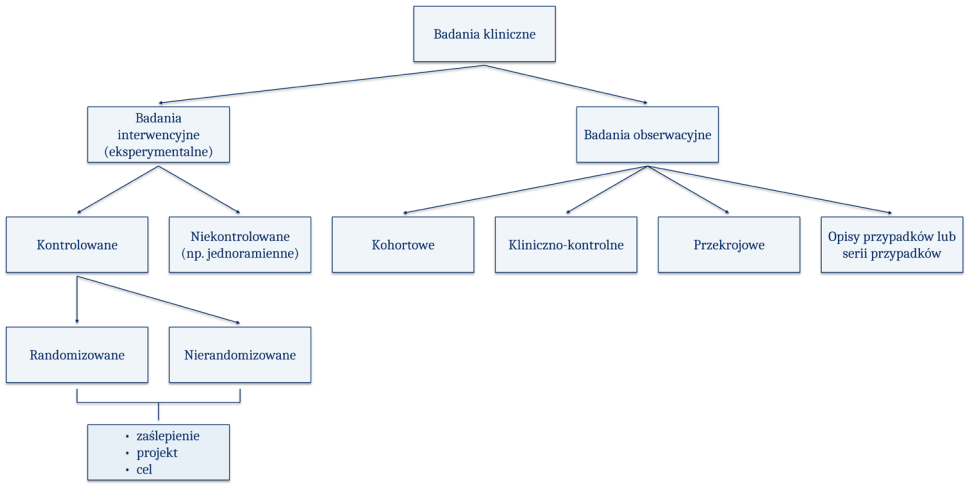
W analizie należy w przejrzysty sposób zaprezentować liczbę dostępnych doniesień naukowych na poszczególnych etapach wyszukiwania i selekcji badań. Proces prowadzący do ostatecznej selekcji należy przedstawić w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA [14]. Na poszczególnych etapach selekcji należy wskazać przyczyny wykluczenia badań, w tym szczegółowe przyczyny wykluczenia w przypadku publikacji ocenianych na podstawie pełnego tekstu.

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

W każdym przypadku należy poszukiwać danych na temat skuteczności klinicznej (eksperymentalnej) i skuteczności praktycznej rozpatrywanej technologii medycznej.

Klasyfikację i definicje typów badań można znaleźć w dokumentach *Joint Clinical Assessments*, JCA (rycina 1) [15] oraz w słowniku HTAGlossary.net [16].

[11] Na przykład w postaci współczynnika kappa.



Rycina 1. Klasyfikacja badań klinicznych [15]

W ostatecznej ocenie należy wykorzystać przede wszystkim odnalezione badania o najwyższym poziomie wiarygodności, które stanowią badania z randomizacją i grupą kontrolną umożliwiające porównanie bezpośrednie (ang. *head-to-head*, np. RCT), precyzyjnie odpowiadające badanej populacji, interwencji i komparatorowi o wysokiej pewności wyników. W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących badaną technologię z wybranymi komparatorami należy dążyć do przeprowadzenia porównania pośredniego. Przy braku możliwości przeprowadzenia porównań pośrednich dopuszczalna jest ocena skuteczności eksperymentalnej w oparciu o badania jednoramienne (np. w przypadku chorób rzadkich i/lub innych uwarunkowań dotyczących prowadzenia prób klinicznych), mając na względzie ograniczenia związane z ich metodyką.

Dane odnoszące się do skuteczności praktycznej należy pozyskiwać z wiarygodnych i rzetelnych badań prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

W uzasadnionych sytuacjach dopuszcza się możliwość uwzględnienia w analizie klinicznej nieopublikowanych danych dotyczących skuteczności klinicznej (eksperymentalnej) lub praktycznej. W każdym przypadku ocenę należy opierać na danych naukowych o najwyższym poziomie pewności wyników.

W ramach analizy klinicznej należy także przedstawić wyniki systematycznego wyszukiwania badań wtórnych (stanowiących syntezę danych naukowych opartą na przeglądzie systematycznym), wnioski płynące z odszukanych opracowań oraz omówienie ograniczeń odnalezionych prac, w szczególności w kontekście celu i zakresu przeprowadzanej analizy klinicznej.

Dowody z rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. *Real World Evidence*, RWE) to wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa technologii medycznych pochodzące z analizy danych z rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. *Real World Data*, RWD). RWD obejmują dane gromadzone celowo na potrzeby badawcze (np. prospektywne rejestry chorych, pragmatyczne próby kliniczne, badania obserwacyjne i przekrojowe)

oraz dane gromadzone rutynowo, służące pierwotnie innym celom (np. elektroniczna dokumentacja medyczna, rejestry systemowe, dane rozliczeniowe) [17].

W szczególnych przypadkach (niewykonalność lub nieetyczność prowadzenia RCT, np. w chorobach rzadkich) dopuszcza się, aby RWD stanowiły jedyne źródło danych. Ponadto zaleca się, aby RWD stanowiły uzupełniające źródło danych w celu oceny skuteczności praktycznej, długookresowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz zwiększenia wiarygodności zewnętrznej [18-21]. Dopuszcza się także wykorzystywanie RWD do przeprowadzenia niezakotwiczonych porównań pośrednich.

Spośród opracowań wtórnych w pierwszej kolejności należy uwzględnić najbardziej aktualne, które w pełni odpowiadają zdefiniowanym w analizie kryteriom populacji docelowej, ocenianej interwencji oraz komparatora, z ilościową syntezą wyników.

W przypadku braku takich opracowań dopuszcza się uwzględnienie badań wtórnych spełniających kryteria populacji i interwencji lub tylko z syntezą opisową.

Dopuszcza się nieuwzględnienie pozostałych opracowań wtórnych, pod warunkiem, że ich pominięcie nie wpływa na kompletność ani wiarygodność wniosków. Kryteria selekcji opracowań wtórnych oraz uzasadnienie przyjętych decyzji należy przedstawić w sposób przejrzysty, umożliwiający weryfikację procesu decyzyjnego.

Dopuszcza się uwzględnienie odnalezionych opracowań jako źródła 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 na identyfikację badań opublikowanych w okresie późniejszym niż objęty wyszukiwaniem w opublikowanym przeglądzie.

5.1.4. Ocena pewności wyników

Ocena pewności wyników obejmuje ocenę:

- wiarygodności wewnętrznej (ang. *internal validity*), czyli ryzyka błędu systematycznego (ang. *bias*);
- wiarygodności zewnętrznej (ang. *external validity*), czyli stopnia, w jakim wyniki stwierdzone w badaniach naukowych można przenieść (uogólnić) na populację, której ma dotyczyć analiza;
- precyzji oszacowania (ang. *statistical precision*) – podanie miar zmienności, najlepiej przedziałów ufności (ang. *confidence interval*, CI) przy określonym poziomie ufności.

Wiarygodność wewnętrzną ocenia się, dobierając narzędzie odpowiednio do metodyki przeprowadzenia badania.

Ryzyko błędu systematycznego w badaniach z randomizacją należy oceniać za pomocą narzędzia Cochrane dla badań z randomizacją, RoB 1.0 lub RoB 2.0, natomiast w badaniach bez randomizacji należy je oceniać za pomocą narzędzia Cochrane ROBINS-I. Ocena wiarygodności wyników badań opartych na RWD również odbywa się za pomocą tych narzędzi, zależnie od metodyki badania.

RWE wiążą się z ograniczeniami metodycznymi, które należy precyzyjnie opisać. RWE mogą być pozyskiwane z RWD z różnym poziomem pewności wyników, który należy ocenić tak jak w przypadku pozostałych badań. Stopień zgodności skuteczności eksperymentalnej i praktycznej należy opatrzyć komentarzem.

Możliwość uogólnienia wyników (wiarygodność zewnętrzną) należy ocenić poprzez weryfikację spójności elementów pytania klinicznego w postaci schematu PICO z dostępnymi dowodami. Analiza ta obejmuje ocenę reprezentatywności próby badanej względem populacji docelowej, zgodności interwencji (np. problem efektu klasy w przypadku leków) oraz zbieżności punktów końcowych ocenianych w badaniach z istotnymi punktami końcowymi (np. problem surogatów).

Do oceny jakości przeglądów systematycznych zgodnie z podręcznikiem Cochrane [22] zaleca się zastosowanie aktualnego instrumentu AMSTAR [23] lub zwalidowanych instrumentów powstałych na jego bazie umożliwiających automatyzację tej oceny.

5.1.5. Przedstawienie metodyki włączonych badań i ekstrakcji danych

W celu przedstawienia badań należy zestawić w tabelach wszystkie dane odnoszące się do określonego problemu klinicznego. W wykazie należy zawrzeć liczbę i typ włączonych badań, ich metodykę oraz charakterystykę każdego z nich, uwzględniającą: czas leczenia i okres obserwacji, liczbę ośrodków wykonujących badanie, listę sponsorów, liczebność badanej próby, charakterystykę populacji, szczegóły interwencji i uzyskane wyniki oraz inne informacje (np. kolejne linie leczenia), które mają znaczenie dla oceny wiarygodności zewnętrznej.

Dla każdego badania włączonego do analizy należy przedstawić zwięzłą charakterystykę w formie tabelarycznej zamieszczoną w aneksie.

W charakterystyce każdego uwzględnionego badania klinicznego należy opisać zastosowane podejście statystyczne, w tym: typ testowanej hipotezy (ang. *superiority*, *non-inferiority*, *equivalence*) z uzasadnieniem przyjętego marginesu klinicznej istotności w przypadku badań *non-inferiority* i *equivalence*, przyjęty poziom istotności statystycznej, zastosowane testy statystyczne i modele, podejście do wielokrotnego testowania (np. hierarchia punktów końcowych, korekta Bonferroniego), populację analizy (ang. *intention-to-treat analysis* – ITT, ang. *modified intention-to-treat analysis* – mITT, ang. *per protocol analysis* – PP) z uzasadnieniem wyboru populacji głównej, metodę postępowania z danymi brakującymi oraz zaplanowane analizy wrażliwości i analizy podgrup.

W ramach charakterystyki badań i syntez danych należy opisać i scharakteryzować oceniane punkty końcowe.

Zestawienie należy wykonać w oparciu o klasyfikację badań pierwotnych (patrz rycina 1).

W planie postępowania dotyczącym procesu ekstrahowania danych z wyselekcjonowanych badań należy określić:

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

Należy również przedstawić ocenę istotności klinicznej uzyskanych wyników. W przypadku punktów końcowych, dla których dostępne są ustalone progi istotności klinicznej (np. MCID), należy odnieść uzyskane wyniki do tych progów i przedstawić ich interpretację.

5.2. Synteza danych dotyczących efektów zdrowotnych

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.

Należy przedstawić lub oszacować wyniki dla punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy problemu decyzyjnego (patrz rozdz. 4 i 5.1.5).

Zaleca się opracowanie wyników za pomocą syntezy ilościowej. W szczególności należy ocenić podobieństwo (ang. *similarity*) wszystkich włączonych badań pod względem możliwych modyfikatorów efektu, jednorodność (ang. *homogeneity*) oszacowanego efektu dla poszczególnych badań, a w przypadku porównań pośrednich także spójność (ang. *consistency*). Gdy brak jest możliwości przeprowadzenia ilościowej analizy, dopuszcza się wykonanie analizy opisowej (patrz poniżej), ograniczonej do tabelarycznego zestawienia wyników badań włączonych do przeglądu i ich krytycznej oceny.

5.2.1. Synteza opisowa

Należy wykonać zestawienie danych z badań pierwotnych dotyczących skuteczności oraz bezpieczeństwa rozpatrywanej technologii i komparatora, umieszczając je w jednolitym formacie tabelarycznym. Zestawienie należy opracować z uwzględnieniem dokonanej uprzednio oceny wiarygodności źródła i jakości danych. Należy zestawić wyniki wszystkich pierwotnych doniesień naukowych spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego.

Należy przedstawić wyniki dla punktów końcowych każdego badania. W przypadku stwierdzenia heterogeniczności uzyskanych wyników należy prześledzić i scharakteryzować różnice.

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, natomiast dla punktów końcowych typu czas do zdarzenia – krzywe przeżycia, mediany czasu do zdarzenia oraz prawdopodobieństwa przeżycia w danych punktach czasowych;
- parametry pozwalające na porównawczą ocenę skuteczności klinicznej rozpatrywanej technologii medycznej względem komparatora (miary różnicy efektu dla danych ciągłych, parametry względne i bezwzględne dla danych dychotomicznych [22] lub hazard względny dla punktów końcowych typu czas do zdarzenia) wraz z przedziałami ufności i oceną istotności statystycznej zaobserwowanych różnic, z uwzględnieniem okresu obserwacji w przypadku różnych punktów odcięcia danych.

5.2.2. Metaanaliza

Przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy danych naukowych należy ocenić podobieństwo włączonych badań oraz jednorodność wyników, a następnie określić stopień i przyczyny niejednorodności (heterogeniczności). Sposób jej oceny oraz dalsze postępowanie należy prowadzić zgodnie z obowiązującymi standardami (podręcznik Cochrane, JCA). 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. W takim przypadku należy osobno zaprezentować wyniki syntezy badań o najwyższej pewności wyników. W przypadku niejednorodności związanej z charakterystykami populacji dopuszcza się syntezę w obrębie podgrup lub metaregresję. W każdym przypadku wyniki należy testować w analizie wrażliwości.

Wybór metody (podejście klasyczne lub bayesowskie) oraz modelu syntezy należy uzasadnić. Przy wyborze modelu z efektami losowymi w porównaniu bezpośrednim należy przedstawić także przedziały predykcji (ang. *prediction intervals*). W przypadku metod bayesowskich (porównania bezpośrednie i pośrednie) należy uzasadnić zastosowane rozkłady *a priori* i przeprowadzić analizy wrażliwości. Należy przedstawić dokładny opis kryteriów włączenia badań do metaanalizy oraz kryteriów wyłączenia. Zarówno w porównaniach bezpośrednich, jak i pośrednich zaleca się wykorzystanie metod opartych na syntezie danych indywidualnych pacjentów (ang. *individual patient data*, IPD). W analizie wyników należy stosować powszechnie zalecane i uznane metody statystyczne [22, 24].

5.2.3. Porównania pośrednie

W przypadku braku odpowiednich badań, które bezpośrednio porównują technologię ocenianą i odpowiedni komparator (badań typu *head-to-head*), lub konieczności jednoczesnego porównania wielu interwencji, zaleca się przeprowadzenie porównania pośredniego. Należy ocenić heterogeniczność metodyczną oraz kliniczną badań włączonych do analizy oraz określić, czy przeprowadzenie porównania pośredniego jest uprawnione.

Identyfikację badań w celu przeprowadzenia porównania pośredniego należy oprzeć na przeglądzie systematycznym. Należy przeprowadzić dokładną analizę metodyki badań oraz ocenić różnice w zakresie populacji, interwencji stanowiącej ramię referencyjne i badanych punktów końcowych. Zidentyfikowane różnice należy przedstawić w formie tabelarycznego zestawienia.

Wybór metody porównania pośredniego zależy od dostępnych danych i należy go uzasadnić. W złożonych przypadkach zaleca się zastosowanie metaanalizy sieciowej (ang. *network meta-analysis*, NMA) metodami klasycznymi lub bayesowskimi, obejmującej porównanie mieszane (ang. *mixed treatment comparison*) i pośrednie porównanie leczenia (ang. *indirect treatment comparison*, ITC), a w przypadku prostych sieci połączonych – metodę Buchera.

Jeżeli założenie podobieństwa włączonych badań nie jest spełnione w przypadku sieci połączonych (porównania zakotwiczone), zaleca się zastosowanie porównań pośrednich dostosowanych do populacji, np. porównanie pośrednie korygowane dopasowaniem (ang. *matching-adjusted indirect comparison*, MAIC), symulowane porównania pośrednie (ang. *simulated treatment comparison*, STC) lub wielopoziomową metaregresję sieciową (ang. *multilevel network meta-regression*, ML-NMR), uwzględniając korektę o istotne modyfikatory efektu, których wybór należy uzasadnić. Gdy dostępne są dane indywidualnych pacjentów (IPD) dla wszystkich badań, zaleca się przeprowadzenie metaregresji sieciowej IPD.

W przypadku wyników pochodzących z badań bez randomizacji, w tym badań jednoramiennych lub w przypadku niepołączonych sieci, dopuszcza się wykorzystanie zewnętrznego ramienia kontrolnego, uwzględniając historyczne grupy kontrolne, badania obserwacyjne i rejestry chorych lub ramiona innych badań RCT (porównania niezakotwiczone), dokonując korekty o czynniki zakłócające. W przypadku dostępu do danych indywidualnych (IPD) dopuszcza się przeprowadzenie dopasowania grup metodą wskaźników skłonności (ang. *propensity scores*, PS). W pozostałych przypadkach dopuszcza się zastosowanie porównań pośrednich dostosowanych do populacji, z uwzględnieniem korekty o istotne czynniki prognostyczne i modyfikatory efektu, których wybór należy uzasadnić.

Zestawienie wyników badań bez żadnej korekty o czynniki zakłócające dopuszcza się jedynie w sytuacji braku możliwości porównania z jakimkolwiek z komparatorów.

Wyniki porównań pośrednich należy interpretować ze szczególną ostrożnością. W każdym przypadku przeprowadzania porównania pośredniego należy poddać jego wyniki wszechstronnej interpretacji wraz z opisem ograniczeń oraz analizą wrażliwości [24].

5.3. Ocena bezpieczeństwa

Analizę bezpieczeństwa wykonuje się w celu oceny ryzyka związanego ze stosowaniem danej technologii medycznej [22]. Szczegółowe cele oceny bezpieczeństwa to [7]:

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

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, gdy zachodzą przesłanki pozwalające przypuszczać, że istnieje związek przyczynowo-skutkowy między zastosowanym produktem a tym działaniem.

Zdarzenia i działania niepożądane dzieli się na niecięższe 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 aktualnych aktach prawnych [25].

W pierwszej kolejności należy stosować definicje i klasyfikacje przyjęte w badaniach źródłowych; w przypadku ich braku, niejednoznaczności lub niespójności należy odwołać się do powszechnie przyjętych definicji. Do kategoryzacji zdarzeń niepożądanych zaleca się stosowanie terminologii *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA), natomiast do oceny stopnia nasilenia – skal, takich jak *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE), o ile zostały zastosowane w badaniu. W raporcie należy jednoznacznie wskazać przyjęte definicje, klasyfikacje oraz źródła danych dotyczących bezpieczeństwa.

5.3.1. Zakres analizy bezpieczeństwa

Zakres oceny bezpieczeństwa należy dostosować do problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej technologii medycznej. W niektórych przypadkach zakres ten może być zbliżony do stosowanego przy ocenie skuteczności, często jednak wymaga rozszerzenia. Ocenę bezpieczeństwa należy rozszerzyć szczególnie w przypadku technologii innowacyjnych, technologii często powodujących działania niepożądane, a także technologii powodujących ciężkie lub poważne działania niepożądane [22].

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.

Jeśli strategia wyszukiwania doniesień naukowych dotyczących oceny bezpieczeństwa oraz kryteria ich włączania 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*).

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), wraz z bardziej ogólnym omówieniem pozostałych. Przyjęty zakres analizy należy uzasadnić.

5.4. Przedstawienie wyników

Wyniki włączonych badań należy zaprezentować za pomocą parametrów określających różnice w skuteczności i profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej względem komparatorów (wyniki dla punktów dychotomicznych – w postaci parametrów względnych i bezwzględnych), z uwzględnieniem istotności statystycznej i klinicznej zaobserwowanych różnic (rozdz. 4.5).

Wpływ modyfikatorów efektu należy zbadać w analizie podgrup, z podaniem wyniku testu interakcji, oceną spójności wyników oraz wzorców i trendów w przypadkach podziału na trzy lub więcej kategorii.

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, dla każdego wyniku liczbowego należy przedstawić informację o jego istotności statystycznej. Dla każdej metaanalizy należy przedstawić wyniki heterogeniczności zgodnie z obowiązującymi standardami [22]. Opis

opracowanej metaanalizy należy przygotować zgodnie z aktualnymi wytycznymi PRISMA [14]. Należy oddzielnie przedstawić wyniki analizy skuteczności eksperymentalnej i praktycznej. Metodykę oraz wyniki porównań pośrednich należy przedstawić zgodnie z obowiązującymi standardami (w tym JCA [24]).

Zasady wykorzystania istotnych klinicznie punktów końcowych, zastępczych punktów końcowych oraz złożonych punktów końcowych omówiono w rozdziale 4.5.

Wyniki dla poszczególnych punktów końcowych, kluczowych dla wnioskowania ws. skuteczności i bezpieczeństwa, należy zaprezentować w postaci tabeli zestawiającej dane liczbowe świadczące o wielkości efektu ocenianej interwencji i pewności danych.

Przy raportowaniu wyników dla punktów końcowych należy dokładnie opisać sposoby postępowania z danymi utraconymi [22].

Opis wszystkich skal i kwestionariuszy wykorzystanych w badaniach należy przedstawić w załącznikach do przeglądu systematycznego. Dla każdej skali lub kwestionariusza należy podać nazwę i wersję, zakres, kierunek i interpretację wyniku, walidację w odpowiedniej populacji, próg istotności klinicznej oraz odwołanie do źródła.

5.5. 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 oceny.

W części dotyczącej ograniczeń analizy należy przedstawić ograniczenia zastosowanych metod analitycznych i ryzyko przedstawienia błędnych 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, ryzyka wystąpienia błędu systematycznego, wiarygodności zewnętrznej i precyzji oszacowań, rozbieżności wyników włączonych badań, braku oceny istotnych klinicznie punktów końcowych we włączonych badaniach, istotnej utraty pacjentów z badań, braku informacji o walidacji skal wykorzystywanych do oceny punktów końcowych.

5.6. 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 oraz wyciągniętych wniosków. Należy przedstawić dyskusję dotyczącą dostępnych danych, zastosowa-

nych metod i uzyskanych wyników, a także omówić je 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 należy omówić siłę 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.

5.7. Wnioski końcowe

Podstawowe wnioski odpowiadające postawionym celom analizy, wypływające z analizy skuteczności i bezpieczeństwa, należy ująć syntetycznie. Głównym elementem są wnioski płynące z zestawienia wyników analizy. Elementem wniosków końcowych może być porównanie skuteczności eksperymentalnej ze skutecznością praktyczną.

Wyniki wraz z ich ewentualną interpretacją oraz wnioski należy wyraźnie od siebie oddzielić. Wnioski należy odnosić do celu analizy oraz bezpośrednio wiązać z uzyskanymi wynikami. W analizie klinicznej należy formułować wnioski z uwzględnieniem m.in. istotności klinicznej, różnic w sile interwencji wobec niepewności oszacowań, nie ograniczając ich wyłącznie do znamienności statystycznej uzyskanych wyników.

6. Analiza ekonomiczna

Robert Plisko, Karol Domański, Mikołaj Czajkowski, Dominik Dziurda, Dominik Golicki, Michał Jakubczyk, Bartłomiej Ludwiniak, Magdalena Mrożek-Gąsiorowska, Michał Seweryn, Bartosz Trochimowicz

Analiza ekonomiczna polega na porównaniu ocenianej technologii medycznej pod względem kosztów i wyników zdrowotnych z komparatorami wyłonionymi w analizie problemu decyzyjnego.

Celem analizy jest dostarczenie informacji o efektywności ocenianej technologii – tj. o tym, czy dodatkowe koszty związane z technologią są uzasadnione dodatkowymi efektami zdrowotnymi.

W ramach analizy ekonomicznej należy przeprowadzić systematyczny przegląd literatury pod kątem zidentyfikowania wcześniejszych analiz ekonomicznych poświęconych ocenianej technologii medycznej, stosowanej we wskazaniu będącym przedmiotem analizy, co najmniej w bazach MEDLINE poprzez PubMed oraz w Bibliotece Cochrane. Zaleca się, aby przegląd systematyczny analiz ekonomicznych obejmował tzw. szarą literaturę, strony agencji HTA (w tym Biuletyn Informacji Publicznej AOTMiT) i organizacji specjalistycznych, np.:

- NICE (ang. *National Institute for Health and Care Excellence*);
- IQWiG (ang. *Institute for Quality and Efficiency in Health Care*);
- HAS (fr. *Haute Autorité de Santé*);
- PBAC (ang. *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*);
- ICER (ang. *Institute for Clinical and Economic Review*);
- CDA-AMC (ang. *Canada's Drug Agency, fr. l'Agence des médicaments du Canada*).

Przegląd należy uzupełnić poprzez wyszukiwanie w wyszukiwarkach internetowych.

Założenia, metodykę i wyniki odnalezionych analiz należy odnieść do odpowiednich elementów własnej analizy ekonomicznej.

Jeśli oceniany lek posiada status leku sierocego (ang. *orphan drug*) nadany przez EMA, wnioskodawca może przedstawić uzupełniająco analizę wielokryterialną (ang. *Multiple-Criteria Decision Analysis*, MCDA). MCDA nie zastępuje klasycznej analizy ekonomicznej.

6.1. Strategia analityczna

Wyniki zdrowotne uwzględniane w analizie ekonomicznej dla interwencji oraz komparatorów należy określić na podstawie analizy klinicznej. Również w zakresie doboru komparatorów należy zapewnić spójność z analizą problemu decyzyjnego i analizą kliniczną.

Przewiduje się dwie strategie przeprowadzania analizy ekonomicznej:

- opracowanie analizy ekonomicznej *de novo* na podstawie wniosków z przygotowanej wcześniej analizy problemu decyzyjnego, wyników analizy klinicznej oraz przeprowadzonego przeglądu systematycznego;
- dostosowanie istniejącej analizy ekonomicznej – w przypadku, gdy dostępna jest analiza ekonomiczna badająca rozważany problem zdrowotny, możliwe jest jej wykorzystanie w formie dostosowanej do aktualnych, lokalnych uwarunkowań przygotowywanego raportu HTA.

Przy dostosowaniu analiz do warunków lokalnych należy uwzględnić aktualne 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 jest nie tylko od stanu chorobowego pacjenta, lecz również od możliwości i uwarunkowań systemu opieki zdrowotnej).

Model ekonomiczny, niezależnie od strategii opracowania (spośród dwóch wskazanych powyżej), należy przygotować w sposób umożliwiający zmianę parametrów wejściowych, parametrów wyliczanych na podstawie parametrów wejściowych oraz powiązań między zmiennymi (formuł lub kodu).

6.2. Perspektywa

Analizę należy wykonać z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (tzw. perspektywa płatnika publicznego) oraz z perspektywy łącznej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców, przy uwzględnieniu współpłacenia za technologie medyczne (perspektywa łączna płatnika publicznego i świadczeniobiorców). Jeżeli nie dochodzi do współpłacenia ze strony świadczeniobiorców lub jest ono znikome w zestawieniu z kosztem ponoszonym przez płatnika publicznego, dopuszcza się przedstawienie wyników jedynie z perspektywy płatnika publicznego.

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

Dopuszcza się rozszerzenie analizy np. o efekty występujące u opiekunów, koszty niemedyczne pacjenta (np. dojazd do szpitala) czy koszty alternatywne (tj. koszty utraconych możliwości). Należy jednoznacznie określić, jakie elementy uwzględniono w analizach przeprowadzonych z poszczególnych perspektyw oraz przetestować wpływ tych założeń w analizie wrażliwości.

Analizę z perspektywy społecznej zaleca się przedstawić w przypadku, gdy koszty specyficzne dla tej perspektywy (np. koszty utraconej produktywności) nie będą marginalne względem kosztów z perspektywy płatnika publicznego.

Należy zwrócić uwagę, że próg opłacalności, w szczególności z perspektywy społecznej, może się znacznie różnić od progu opłacalności z perspektywy płatnika publicznego.

6.3. Horyzont czasowy

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

W przypadku, gdy różnice między ocenianą technologią a komparatorem w zakresie wyników i kosztów występują w okresie całego pozostałego życia chorego, należy przyjąć dożywotni horyzont czasowy. Wpływ założeń dotyczących długości horyzontu czasowego należy przetestować w ramach analizy wrażliwości (model należy opracować tak, aby możliwe było dokonywanie zmian długości horyzontu czasowego). W przypadku, gdy zastosowano analizę minimalizacji kosztów, a koszty związane ze stosowaniem porównywanych technologii medycznych są stałe w czasie, dopuszcza się przyjęcie arbitralnej długości horyzontu czasowego, np. 1 rok, miesiąc itp.

6.4. Technika analityczna

W analizie ekonomicznej stosuje się następujące techniki (typy analizy):

- analizę kosztów-użyteczności (ang. *cost-utility analysis*, CUA) – gdy efekty zdrowotne wyrażone są w latach życia skorygowanych o jakość (ang. *Quality--Adjusted Life Years [gained],* QALY[g]);
- analizę kosztów-efektywności (ang. *cost-effectiveness analysis*, CEA) – gdy efekty zdrowotne są wyrażone w jednostkach naturalnych, np. latach życia (ang. *Life Years [gained],* LY[g]), ewentualnie zdarzenia kliniczne;
- analizę minimalizacji kosztów (ang. *cost minimisation analysis*, CMA) – gdy porównywane są wyłącznie koszty ocenianej technologii i komparatora przy uwzględnieniu tożsamych efektów zdrowotnych;
- analizę kosztów-konsekwencji (ang. *cost-consequences analysis*, CCA) – zestawienie kosztów i efektów zdrowotnych;
- analizę kosztów-korzyści (ang. *cost-benefit analysis*, CBA) – gdy uzyskiwane efekty zdrowotne i koszt są wprost sprowadzane do wspólnej jednostki (monetarnej lub wyrażonej w LY/QALY).

Wybór techniki zależy od możliwości pomiaru efektów zdrowotnych i należy go zawsze uzasadnić. Niezależnie od typu analizy standardem jest podejście inkrementalne (nie dot. CCA) względem właściwych komparatorów oraz spójne traktowanie niepewności (w tym analiza probabilistyczna). W szczególności należy zapewnić, aby dobór typu analizy (CMA vs CEA/CUA) wynikał z przyjętych i uzasadnionych

założeń co do równoważności efektów zdrowotnych, a nie wyłącznie z faktu braku badań wykazujących wyższość ocenianej interwencji nad alternatywami.

Zalecany zakres analizy ekonomicznej

1. Analizę ekonomiczną standardowo należy przeprowadzić techniką CUA, a gdy to niemożliwe – CEA w najlepiej uzasadnionej jednostce efektu, przy czym preferowane są lata życia (LY).
2. Zaleca się, aby wnioskodawca – o ile dane na to pozwalają – przedstawił CUA oraz CEA równolegle.
3. CMA jest dopuszczalna wyłącznie wtedy, gdy analiza kliniczna dostarcza podstaw do stwierdzenia równoważności efektów zdrowotnych, a pozostałe różnice mają charakter wyłącznie kosztowy.
4. Nie należy zastępować CUA/CEA techniką CCA, jeżeli te są wykonalne. CCA może być stosowana uzupełniająco (zwłaszcza gdy efekty są niekwantyfikowalne w innych analizach).
5. CBA jest dopuszczalna i zalecana jako narzędzie uzupełniające, w szczególności gdy:
    - decyzja wymaga spójnej interpretacji w kategoriach „wartości ekonomicznej" efektów zdrowotnych;
    - dostępne są wiarygodne dane (krajowe lub zagraniczne – zaadaptowane do warunków polskich) o gotowości do zapłaty (ang. *willingness to pay*, WTP) lub można je przyjąć w postaci zakresu i przetestować w analizie wrażliwości;
    - efekty wykraczają poza standardowe miary QALY/LY (np. elementy dobrobytu społecznego, ryzyko), a ich uwzględnienie jest istotnym argumentem w procesie decyzyjnym dotyczącym ocenianej technologii medycznej.

6.4.1. Analiza kosztów-użyteczności (CUA)

Analiza kosztów-użyteczności (CUA) jest podstawową techniką analizy ekonomicznej. Miarą wyników zdrowotnych w CUA jest QALY. QALY oblicza się jako iloczyn czasu trwania stanu zdrowia oraz wartości użyteczności tego stanu.

Wybór wartości użyteczności ma kluczowy wpływ na wyniki CUA. O wyniku analizy ekonomicznej mogą decydować różnice użyteczności pomiędzy stanami zdrowia w modelu. Z tego powodu należy konsekwentnie wykorzystywać jedną metodę pomiaru i jeden zestaw wartości.

Preferowanym instrumentem pomiaru jakości życia u dorosłych jest EQ-5D (EQ-5D-3L lub EQ-5D-5L). Należy używać wyników pokazujących zmiany jakości życia raportowane przez pacjentów w stanie zdrowia odpowiadającym problemowi decyzyjnemu, a wartości użyteczności tych stanów zdrowia (ang. *value set*) – pochodzących z pomiaru preferencji w populacji ogólnej metodami opartymi na wyborze (np. metoda wyboru dyskretnego, metoda handlowania czasem, inne metody zgodne z dobrymi

praktykami). Normy oparte wyłącznie na skali wizualnej (VAS) nie spełniają tego warunku.

Więcej informacji dotyczących metodyki pozyskiwania wartości użyteczności stanów zdrowia znajduje się w aneksie.

Podstawowym wynikiem CUA jest:

$$ICUR = \Delta Koszt / \Delta QALY$$

gdzie:

- ICUR – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. *incremental cost-utility ratio*);
- ΔKoszt – różnica między całkowitymi kosztami porównywanych technologii;
- ΔQALY – różnica między całkowitymi efektami zdrowotnymi porównywanych technologii, wyrażonymi w QALY.

Wartość ICUR należy odnieść do obowiązującego w Polsce progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, skorygowanego o jakość[12] [26], oznaczonego dalej jako λ.

Dodatkowo należy przedstawić [27, 28]:

- Korzyść netto w jednostkach pieniężnych (INMB, ang. *incremental net monetary benefit*):

$$INMB = \lambda \cdot \Delta QALY - \Delta Koszt$$

- Korzyść netto w jednostkach QALY (INHB, ang. *incremental net health benefit*):

$$INHB = \Delta QALY - \Delta Koszt/\lambda$$

Na podstawie wyników CUA należy wyznaczyć cenę progową (ang. *threshold price*).

6.4.2. Analiza kosztów-efektywności (CEA)

CEA porównuje koszty i wyniki zdrowotne wyrażone w jednostkach naturalnych. Preferowaną jednostką naturalną (jeżeli jest właściwa klinicznie) są lata życia (LY), ale dopuszcza się również inne miary (np. zdarzenia kliniczne).

Podstawowym wynikiem CEA jest:

$$ICER = \Delta Koszt / \Delta Efekt$$

gdzie:

- ICER – inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ang. *incremental cost-effectiveness ratio*);
- ΔKoszt – różnica między całkowitymi kosztami porównywanych technologii;

[12] Ustalanego w wysokości trzykrotności Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca, o którym mowa w art. 6 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz.U. z 2021 r. poz. 151) publikowanego w Obwieszczeniu Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego.

- ΔEfekt – różnica między całkowitymi efektami zdrowotnymi porównywanych technologii, wyrażonymi w jednostkach naturalnych (np. latach życia).

Na podstawie wyników CEA należy wyznaczyć cenę progową (ang. *threshold price*).

6.4.3. Analiza minimalizacji kosztów (CMA)

Analiza minimalizacji kosztów polega na porównaniu kosztów ocenianej technologii medycznej z kosztami komparatorów. Technika ta jest dopuszczalna wyłącznie wówczas, gdy na podstawie całokształtu dowodów naukowych można stwierdzić równoważność efektów zdrowotnych ocenianej technologii względem komparatora(ów).

Brak danych pozwalających ocenić różnice między technologiami nie stanowi przesłanki do przyjęcia równoważności efektów zdrowotnych i nie uzasadnia zastosowania CMA.

6.4.4. Analiza kosztów-konsekwencji (CCA)

CCA oznacza tabelaryczne przedstawienie wartości średnich (z miarą niepewności) dla:

- wyników zdrowotnych (w tym – o ile możliwe – QALY i LY);
- składowych kosztów (w podziale na kategorie).

CCA jest formą prezentacji wyników uzupełniającą względem innych technik albo jeśli ich przeprowadzenie jest niezasadne lub niemożliwe. CCA nie powinna ograniczać się do prezentacji wyników wyłącznie w jednostkach z badań klinicznych; powinna uwzględniać również miary syntetyczne (QALY/LY) oraz inne istotne w tym kontekście wyniki (np. *progression-free survival*, *transplant-free survival*).

6.4.5. Analiza kosztów-korzyści (CBA)

CBA polega na wyrażeniu zarówno kosztów, jak i korzyści w jednostkach pieniężnych w celu oceny zysku netto (*net benefit*) lub relacji korzyści do kosztów. CBA jest dopuszczalna:

- jako analiza uzupełniająca wobec CUA/CEA;
- w wybranych decyzjach strategicznych (np. priorytetyzacja programów, porównania między obszarami) także jako analiza podstawowa.

Monetaryzacja korzyści zdrowotnych może być oparta na:

- WTP za jednostkę efektu (np. WTP za QALY/LY), przyjmowanej z badań preferencji społecznych (w tym preferencji deklarowanych);
- WTP za określone zmiany ryzyka – zwłaszcza w analizach polityk zdrowotnych/publicznych oraz podejściach „przez próg" (tzw. CBA poprzez INMB), tj. $INMB = \lambda \cdot \Delta QALY - \Delta Koszt$, gdzie λ jest parametrem wartości QALY (WTP lub koszt alternatywny).

Wynik CBA powinien być przedstawiony co najmniej jako:

- *net benefit* (korzyści minus koszty) oraz/lub
- *benefit-cost ratio* (korzyści podzielone przez koszty), z analizą wrażliwości na przyjęte wartości WTP/λ.

Jeżeli brak jest krajowych oszacowań WTP, dopuszcza się wykorzystanie wartości referencyjnych (np. progi/zakresy stosowane w systemie) jako parametru do analizy wrażliwości oraz – w miarę możliwości – odniesienie relatywne do innych technologii finansowanych (spójność decyzji w portfelu).

6.5. Modelowanie

Modelowanie przeprowadza się, jeśli dostępne dane są niewystarczające do określenia opłacalności. Jeżeli konieczne jest przeprowadzenie modelowania, należy przedstawić strukturę modelu. Należy dostosować stopień skomplikowania modelu oraz metodę modelowania do problemu decyzyjnego [29-32].

Zaleca się, aby model był możliwie prosty i przejrzysty [33, 34], jednak przy zachowaniu szczegółowości koniecznej do prawidłowego określenia opłacalności porównywanych technologii medycznych. Należy wybrać takie założenia modelu, które są jawne, dobrze uzasadnione i przetestowane w analizie wrażliwości.

Modele, poza uzasadnionymi sytuacjami, należy opracować przy użyciu powszechnie dostępnych narzędzi (często wykorzystuje się oprogramowanie, takie jak MS Excel lub R). Opracowany model musi być weryfikowalny, tj. musi istnieć techniczna możliwość weryfikacji opracowanego modelu.

Należy zwrócić uwagę na kluczowe dane wejściowe modelu, tj. takie, które mogą zdeterminować wynik analizy ekonomicznej. Zasady dobrej praktyki modelowania i krytycznej oceny modeli przedstawia tabela 1 [35].

Tabela 1. Zasady dobrej praktyki modelowania i krytycznej oceny modeli

Przedmiot oceny	Zasady dobrej praktyki	Pytania krytycznej oceny
Struktura modelu		
Stany zdrowia	Należy przedstawić strukturę modelu tak prostą, jak to możliwe, ale jednocześnie odpowiadającą problemowi decyzyjnemu i zgodną z ogólnie akceptowaną wiedzą na temat przebiegu modelowanej choroby oraz związkami przyczynowo-skutkowymi między zmiennymi. Brak danych nie uzasadnia eliminowania stanów ani upraszczania modelu.	Czy jasno zdefiniowano problem decyzyjny, kontekst i perspektywę? Czy opisano istotne szczegóły przebiegu modelowanej choroby? Czy opisano i uzasadniono założenia modelu? Czy uzasadniono wybór stanów w modelu? Jeśli tak, to czy jest on zgodny z wiedzą na temat choroby? Czy pominięto istotne stany zdrowia?

Komparatory	W modelu należy uwzględnić komparatory dobrane zgodnie z kryteriami określonymi w analizie problemu decyzyjnego.	Czy określono komparatory? Czy w modelu uwzględniono komparatory zgodnie z kryteriami określonymi w analizie problemu decyzyjnego?
Horyzont czasowy	Należy wybrać horyzont czasowy wystarczający, by wykazać trwałe różnice w kosztach i wynikach porównywanych strategii.	Czy określono horyzont czasowy analizy? Jeśli tak, czy jest on odpowiedni do analizowanej sytuacji?
Długość cykli (w przypadku zastosowania modeli, których struktura wymaga zdefiniowania cyklu)	Jako cykl należy przyjąć najkrótszy okres, w którym oczekuje się zmian badanych parametrów, odpowiadający charakterystyce procesu chorobowego.	Czy określono długość cykli w modelu? Czy uzasadniono długość cykli? Jeśli tak, to czy odpowiada ona procesowi chorobowemu?
Dane wejściowe modelu		
Identyfikacja danych wejściowych	W modelu należy wykorzystać najlepsze dostępne dane (epidemiologiczne, kliniczne, kosztowe) odpowiadające polskim warunkom. Dla uzyskania kluczowych danych wejściowych modelu należy przeprowadzić systematyczny przegląd literatury. Przez kluczowe dane należy rozumieć: dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji, użyteczności stanów zdrowia oraz takie zmienne, w przypadku których nawet niewielka zmiana wartości powoduje istotną zmianę wyniku analizy. 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.	Czy w modelu przedstawiono źródła danych? Czy zastosowano prawidłowe metody wyszukiwania źródeł danych? Czy określono zakres zmienności parametrów? Czy istnieją przesłanki sugerujące wybiórcze wykorzystywanie danych? Jeśli wartości niektórych parametrów oszacowano na podstawie opinii ekspertów, to czy opisano sposób, w jaki je uzyskano (np. kryteria doboru ekspertów, ich liczbę, sposób uzyskiwania informacji, konflikt interesów)?
Modelowanie danych	W modelowaniu danych należy stosować ogólnie akceptowane metody statystyczne.	Czy opisano metody użyte do modelowania danych? Czy spełnione są ogólnie akceptowane kryteria metod biostatystycznych i epidemiologicznych?
Włączanie danych do modelu	Jednostki pomiaru, przedziały czasowe, charakterystyki populacji muszą być w całym modelu wzajemnie zgodne. W celu ujednolicenia i wyeliminowania wpływu zależnych od czasu oszacowań w przypadku dłuższych cykli należy użyć korekty połowy cyklu.	Czy jednostki pomiaru, przedziały czasowe, charakterystyka populacji są w modelu wzajemnie zgodne? Czy zastosowano korektę połowy cyklu?

Analiza wrażliwości		
Analiza wrażliwości	Należy przedstawić analizę wrażliwości dla każdego modelu, odnoszącą się do 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.	Czy przeprowadzono analizy wrażliwości dla wszystkich kluczowych parametrów? Czy uzasadniono zakres zmienności parametrów testowanych w analizie wrażliwości? Czy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości? Jeżeli nie przeprowadzono probabilistycznej analizy wrażliwości, to czy przedstawiono odpowiednią argumentację dla braku jej uwzględnienia?
Walidacja modelu		
Walidacja wewnętrzna	W celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz ze strukturą modelu należy model systematycznie testować, np. sprawdzić, czy w przypadku użycia zerowych lub skrajnych wartości wejściowych uzyska się oczekiwane wyniki, analizować kod programu pod kątem błędów syntaktycznych lub testować powtarzalność przy użyciu równoważnych wartości wejściowych. Jeśli istnieją zewnętrzne (niezależne od użytych w modelu) źródła danych wejściowych i wyjściowych, model powinien być kalibrowany.	Czy przeprowadzono walidację wewnętrzną? Czy przedstawiono raport z walidacji?
Walidacja konwergencji	Model należy porównać z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu i w przypadku różnic w wynikach wyjaśnić ich przyczynę.	Czy zidentyfikowano inne modele dotyczące tego samego problemu? Jeśli tak, czy porównano ich wyniki i w przypadku różnic wyjaśniono ich przyczynę?
Walidacja zewnętrzna	Walidacja zewnętrzna odnosi się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi i może polegać np. na porównaniu pośrednich danych wyjściowych modelu z opublikowanymi wynikami długoterminowych badań (jeśli takie istnieją). Walidacja zewnętrzna może polegać m.in. na porównaniu PFS/OS z danymi RWD. Należy zapewnić weryfikowalność modelu, tak aby można było w przyszłości porównać wygenerowane w modelu wyniki (zużycie zasobów, zdarzenia generujące koszty lub inne jednostki naturalne) z danymi pochodzącymi z zasobów informatycznych płatnika publicznego lub innych źródeł danych (rzeczywistej praktyki klinicznej, rejestrów medycznych, rejestrów kosztowych itp.).	Czy zidentyfikowano odpowiednie badania, których wyniki można porównać z wynikami modelu? Czy przeprowadzono porównanie wyników? Czy stwierdzono różnice i wyjaśniono ich przyczyny?

6.6. Ocena wyników zdrowotnych

Dane uwzględnione w analizie ekonomicznej dotyczące wyników zdrowotnych należy uzyskać na podstawie najlepszych dostępnych źródeł. Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji powinny pochodzić z przeprowadzonej analizy klinicznej.

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

Do oceny wyników zdrowotnych związanych z naturalnym przebiegiem choroby należy poszukiwać danych dotyczących skuteczności praktycznej, w szczególności danych lokalnych. W przypadku wykorzystywania danych z prób klinicznych do opisania naturalnego przebiegu choroby należy przedstawić argumenty przemawiające za ich wiarygodnością (patrz tabela 1).

6.7. 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.

6.7.1. 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 niemedyczne, wynikające ze zużycia zasobów potrzebnych do zapewnienia opieki medycznej oraz wspomagających proces jej świadczenia, a niezwiązane z opieką medyczną, takie jak wydatki poniesione na administrację szpitala, personel niemedyczny, związane z dojazdem do szpitala; w skład kosztów bezpośrednich niemedycznych z perspektywy finansów publicznych wchodzą 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 (związane z pracą płatną i nieodpłatną).

Kategorie kosztów, które należy ująć w analizach przeprowadzanych z poszczególnych perspektyw, przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2. Przykłady kosztów bezpośrednich i pośrednich w zależności od perspektywy

Perspektywa	Koszty bezpośrednie		Koszty pośrednie
	Medyczne	**Niemedyczne**	
Płatnik publiczny (NFZ)	Koszty związane z procesem leczenia choroby i jej powikłań: leki, wyroby medyczne, badania diagnostyczne, szczepionki, wizyty u lekarzy, świadczenia pielęgniarek, hospitalizacje, rehabilitacja	–	–
Pacjent		Transport niemedyczny, dieta, pomoc domowa, dostosowanie mieszkania, opieka formalna (płatna) – jeśli występują	Utracone zarobki minus renty i zasiłki (utracone zarobki netto) – jeśli występują
Wspólna (płatnika publicznego + pacjenta), jeśli dochodzi do współpłacenia			
Świadczeniodawca		Wydatki na administrację szpitala, personel niemedyczny	–
Finanse publiczne		Renty i zasiłki dla chorych i opiekunów Utracone składki ZUS oraz podatki	Dostosowanie przestrzeni do potrzeb osób z niepełnosprawnością
Perspektywa społeczna (społeczno-ekonomiczna)		Transport niemedyczny, dieta, pomoc domowa / dostosowanie mieszkania; opieka formalna (płatna) – jeśli występują	Absencja krótkoterminowa (zwolnienia lekarskie, obniżenie wymiaru etatu / rezygnacja z pracy) pacjentów i opiekunów Absencja długoterminowa koszty związane z przedwczesnym zgonem lub niepełnosprawnością pacjenta Prezenteizm – obniżona produktywność pacjentów w pracy Obniżona produktywność w pracy nieodpłatnej Opieka nieformalna (nieodpłatna) Wszystkie zmiany dobrobytu, w tym pozaużytkowe

6.7.2. Identyfikacja i pomiar zużytych zasobów

Identyfikacja zużytych zasobów wiąże się z koniecznością określenia, które zasoby są odpowiednie dla badanego problemu (choroby, interwencji). Należy uwzględnić zasoby generujące koszty, zgodne z opisem problemu zdrowotnego i ocenianej

interwencji, przedstawionym w analizie problemu decyzyjnego (rozdział 4 Analiza problemu decyzyjnego).

Pomiar zużycia zasobów przeprowadza się 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.

Zaleca się uwzględnienie następujących kryteriów:

- 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 informacje o zasobach, których zużycie jest indukowane protokołem badania. Dane wtórne, np. z krajowych rejestrów, charakteryzują się na ogół dużą wiarygodnością zewnętrzną. Zdarza się, że są one niekompletne, ponieważ w takich bazach mogą nie zostać uwzględnione wszystkie istotne rodzaje zasobów.

Do pomiaru zużytych zasobów dopuszcza się wykorzystanie zarówno metody mikrokosztów[13], jak i metody kosztów ogólnych[14], różniących 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.

6.7.3. Ustalenie kosztów jednostkowych

Koszty jednostkowe zużywanych zasobów należy określić 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[15].

[13] 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.

[14] 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.

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

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 zaleca się 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 kapitału ludzkiego (ang. *human capital approach*). Preferowane jest korzystanie ze źródeł polskich (bazy danych ZUS, polskie rejestry epidemiologiczne, badania ankietowe polskich pacjentów). Ponadto należy zadbać o to, aby nie dochodziło do podwójnego liczenia kosztów między różnymi kategoriami.

Koszt jednostkowy utraty produktywności związanej z pracą płatną należy określić na podstawie wartości produktu krajowego brutto (PKB) przypadającej na jednego pracującego mieszkańca i z uwzględnieniem korekty pozwalającej na przeliczenie średniego PKB na krańcowy PKB.

6.8. Dyskontowanie

Arbitralnie 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 zmienną w czasie skłonność do płacenia za wyniki zdrowotne [36].

6.9. Przedstawianie danych

Wszystkie dane wraz z miarami rozrzutu należy przedstawić 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 oraz uzasadnienia metody gromadzenia i analizy danych. Formularze użyte do gromadzenia danych powinny być dołączone do raportu jako załączniki.

6.10. Analiza wrażliwości i ocena niepewności wyników

6.10.1. Analiza wrażliwości

Niepewność wyników może wynikać z braku danych, precyzji oszacowania czy założeń dotyczących metodyki. Analiza wrażliwości umożliwia przetestowanie wpływu tych niepewności na wyniki i wnioski z analizy.

Należy przedstawić analizę dotyczącą przede wszystkim tych danych wejściowych, których niepewność oszacowania jest największa, a także mających istotny wpływ na wynik analizy ekonomicznej.

W ramach analizy ekonomicznej należy przeprowadzić deterministyczną analizę wrażliwości[16] oraz probabilistyczną analizę wrażliwości[17]. Analiza probabilistyczna powinna testować szeroki zakres parametrów modelu, nawet jeśli oznacza to przyjmowanie arbitralnych założeń dotyczących testowanych rozkładów (ich rodzaju oraz parametrów).

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości należy przedstawić jako ICUR/ICER z wartości średnich oraz średnią różnicę kosztów i średnią różnicę efektów, wraz z miarami niepewności opartymi na percentylach, w szczególności 95% przedziałem wiarygodności (2,5-97,5 percentyl). Opcjonalnie można przedstawić rozstaw międzykwartylowy (25-75 percentyl) w celu dodatkowej charakterystyki rozkładu. Nie zaleca się rutynowego stosowania miar opartych na założeniu normalności (np. błąd standardowy), o ile nie jest to uzasadnione charakterem rozkładu.

Wynik ICUR w analizie podstawowej należy porównać z ICUR/ICER z wartości średnich oraz ocenić różnicę. Należy oszacować prawdopodobieństwo użyteczności/efektywności kosztowej (tj. odsetek symulacji, dla których ICUR jest mniejszy niż próg opłacalności w I ćwiartce oraz dla których ICUR jest większy niż próg opłacalności w III ćwiartce) oraz prawdopodobieństwa zdominowania i dominacji wnioskowanej technologii (odsetki symulacji, odpowiednio w II i IV ćwiartce, na płaszczyźnie opłacalności).

W analizie wrażliwości należy:

- zidentyfikować niepewne (obciążone błędem oszacowania) parametry;
- określić i uzasadnić zakres zmienności niepewnych parametrów[18];

[16] Deterministyczna analiza wrażliwości 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*).

[17] Analiza probabilistyczna (ang. *probabilistic sensitivity analysis*) uwzględnia prawdopodobieństwo wystąpienia poszczególnych wartości z zakresu zmienności danego parametru.

[18] Zakres zmienności parametrów powinien być określony na podstawie przeglądu literatury lub, w przypadku braku danych z publikacji naukowych, na podstawie opinii 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.

- 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 należy przedstawiać w formie tabelarycznej oraz graficznej – w postaci wykresu rozrzutu na płaszczyźnie opłacalności, krzywej akceptowalności (ang. *cost effectiveness acceptability curve*, CEAC), wykresu tornado (także dla INHB/INMB; dot. analizy jednokierunkowej), a w przypadku porównania z wieloma komparatorami – *cost disutility plane frontier analysis* oraz *degree of dominance* [37].

6.10.2. Ocena niepewności wyników

Niepewność wyników analizy ekonomicznej należy oszacować przy użyciu odpowiednich metod statystycznych w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości. Analizę probabilistyczną należy przeprowadzić niezależnie od wybranej techniki analitycznej.

Analizę probabilistyczną można przeprowadzić metodami analitycznymi lub metodą Monte Carlo (podejście preferowane) [38]. Wyniki analizy probabilistycznej powinny być przedstawiane łącznie z wynikami analizy podstawowej, aby bezpośrednio wskazywać niepewność oszacowania tych drugich.

Rozkład możliwych wyników modelu, będący rezultatem analizy probabilistycznej, powinien być przedstawiony graficznie w układzie współrzędnych koszt-użyteczność (koszt-efektywność w przypadku analizy kosztów-efektywności). Na podstawie tego rozkładu należy określić przedziały wiarygodności wyników (95% CrI) oraz przedstawić je za pomocą krzywej akceptowalności i inkrementalnego zysku netto (ang. *incremental net monetary benefit,* INMB).

Wybór metod oceny niepewności wyników powinien być opisany i uzasadniony [39, 40].

Dodatkowo można wykorzystać *Expected Value of Perfect Information* oraz inne wskaźniki dla przyjętego poziomu WTP, tak jak przedstawiono to w publikacji Eckermann et al. (2008) [37].

6.11. Przedstawianie wyników

Wyniki analizy podstawowej należy przedstawić w postaci:

- całkowitych wyników zdrowotnych branych pod uwagę w analizie ekonomicznej;
- całkowitych kosztów porównywanych technologii;
- poszczególnych kategorii kosztów porównywanych technologii;
- różnicy w wynikach zdrowotnych oraz kosztach całkowitych;
- różnicy w poszczególnych kategoriach kosztów;
- bezwzględnych (CER/CUR) i inkrementalnych (ICER/ICUR) współczynników kosztów do wyników zdrowotnych, jeżeli zasadne jest ich przedstawienie.

Należy zaprezentować wyniki analizy probabilistycznej (łącznie z wynikami analizy podstawowej, aby bezpośrednio wskazywać niepewność oszacowania tych drugich) w postaci wartości średniej wraz z miarami rozrzutu (pochodzącymi z tej analizy).

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

Porównanie z wieloma komparatorami należy przedstawić z wykorzystaniem *cost disutility plane*, tak jak zostało to przedstawione w publikacji Eckermann et al. (2008) [37].

6.12. Ograniczenia

W części dotyczącej ograniczeń należy omówić cechy samej analizy i dostępnych danych wejściowych, źródła niepewności tych danych oraz 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 wyników skuteczności i bezpieczeństwa, które osiągnęły istotność statystyczną.

6.13. 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. Należy przedstawić wyniki innych analiz dotyczących tego samego problemu decyzyjnego (wykonanych w Polsce lub za granicą, wyszukanych w ramach przeglądu systematycznego baz informacji medycznej) oraz omówić potencjalne różnice w zakresie wyników i założeń analiz.

6.14. 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).

7. Analiza wpływu na budżet

Szymon Zawodnik, Jakub Gierczyński, Karina Jahnz-Różyk, Iwona Kasprzak, Katarzyna Klimkowska, Ewa Kosycarz, David Morley, Ewa Orlewska, Monika Raulinajtys-Grzybek, Barbara Więckowska, Magdalena Władysiuk

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 są przedstawiane w jednostkach monetarnych.

Analiza wpływu na budżet może być uzupełniona o analizę następstw organizacyjnych decyzji dotyczącej finansowania rozważanej technologii medycznej ze środków publicznych.

7.1. Perspektywa

Analizę wpływu na budżet należy przeprowadzić z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz – w przypadku współpłacenia – z perspektywy łącznej płatników: płatnika publicznego i pacjentów. Dodatkowo w przypadku współpłacenia zaleca się przedstawić koszty ponoszone przez pacjenta, ich wartości średnie, a w uzasadnionych przypadkach także zakres.

Jeżeli nie dochodzi do współpłacenia ze strony świadczeniobiorców lub jest ono z perspektywy pacjenta znikome, dopuszcza się uwzględnienie jedynie perspektywy płatnika publicznego. W uzasadnionych przypadkach dopuszcza się wykonanie analizy wpływu na budżet dodatkowo z perspektywy społecznej lub innej, np. świadczeniodawcy, finansów publicznych.

7.2. Horyzont czasowy

Należy stosować przedział czasu wystarczający do ustalenia równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów) obejmujący co najmniej pierwsze 3 lata (tj. 36 miesięcy) od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych. Preferowany horyzont w analizie wynosi 5 lat. W przypadku wyboru horyzontu wynoszącego poniżej 5 lat należy przedstawić uzasadnienie takiego wyboru.

W przypadku zawarcia propozycji instrumentu dzielenia ryzyka (RSS), którego zakres (np. ocena skuteczności leczenia w dłuższym terminie, konsekwencje finansowe wdrożenia) wymaga przeprowadzenia modelowania w dłuższym horyzoncie, należy uwzględnić ten fakt w wyborze długości horyzontu.

7.3. Elementy analizy

Analizę wpływu na budżet wykonuje się, uwzględniając następujące elementy:

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

7.3.1. Źródła danych

Zaleca się 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, wyniki, opis procesu wyboru wykorzystanych źródeł oraz kryteria doboru danych i metody ich analizowania wraz z uzasadnieniem, a także zestawienie wyników (w tym potencjalne źródła błędów systematycznych, szczególnie w przypadku mało liczebnych populacji). W analizie należy korzystać z danych, których użycie wiązać się będzie z najmniejszym błędem oszacowań.

W pierwszej kolejności zaleca się wykorzystanie polskich danych epidemiologicznych; użycie danych epidemiologicznych z innych krajów powinno być uzasadnione. Dane epidemiologiczne wykorzystane w oszacowaniach należy zweryfikować w oparciu o dane polskie (o ile istnieją), w tym dane sprzedażowe i refundacyjne (w tym dane NFZ). W analizie wrażliwości należy uwzględnić alternatywne oszacowania wraz z uzasadnieniem ich wyboru.

W przypadku wykorzystania danych pochodzących z nieopublikowanych źródeł (np.: konsensusy/panele eksperckie, badania marketingowe, opinie organizacji pozarządowych działających na rzecz pacjentów) należy przedstawić metodykę, kwestionariusze (zakres zbieranych danych, w tym wskazanie próby respondentów i ankietowanych ekspertów), wraz z zestawieniem wyników i ich ograniczeniami.

Dane kosztowe należy przedstawić w taki sposób, aby odzwierciedlały rzeczywisty koszt związany ze stosowaniem ocenianej interwencji i komparatorów, jeżeli to możliwe, z uwzględnieniem obowiązujących umów podziału ryzyka.

7.3.2. 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 rozpowszechnienia 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[19].

W przeciwieństwie do analizy klinicznej i analizy ekonomicznej, w których populacja badana jest zamknięta (kohorta chorych jest definiowana na początku i w danym horyzoncie czasowym wszyscy włączeni chorzy pozostają w badanej populacji), w analizie wpływu na budżet populacja badana jest otwarta. Oznacza to, że poszczególni chorzy są włączani do populacji albo wyłączani, zależnie od tego, czy aktualnie spełniają zdefiniowane kryteria włączenia. W niektórych przypadkach, gdy technologia dotyczy ściśle określonej grupy chorych, dopuszcza się przeprowadzenie analizy wpływu na budżet w zdefiniowanej populacji zamkniętej.

W ramach analizy wpływu na budżet należy przedstawić wszystkie wskazania rejestracyjne oraz refundacyjne w Polsce wraz ze wskazaniem liczebności populacji stosujących ocenianą interwencję na podstawie publicznie dostępnych danych.

Należy przede wszystkim uwzględnić dane z rzeczywistej praktyki w Polsce, m.in. dane płatnika, rejestry/badania polskie, dane szpitali, konsensus ekspercki, a w uzasadnionych przypadkach także dane międzynarodowe.

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

- określenie liczby pacjentów, których dotyczy rozważany problem zdrowotny;
- oszacowanie liczebności populacji docelowej, czyli liczby osób ze wskazaniem do zastosowania danej technologii w ramach refundacji;
- oszacowanie udziału technologii w populacji docelowej na podstawie spodziewanego odsetka populacji, który będzie stosować rozważaną technologię, w zestawieniu z częścią populacji, która będzie używać technologii opcjonalnych w danym wskazaniu.

Liczebność populacji docelowej oraz liczbę pacjentów, u których technologia będzie stosowana po wydaniu decyzji o 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. W opisie sposobu oszacowania populacji należy przedstawić zbiorcze zestawienie parametrów oraz kolejnych etapów wyliczeń, pozwalające w prosty sposób prześledzić przejście od populacji wyjściowej do liczby pacjentów, u których technologia będzie stosowana po wydaniu decyzji w zakresie refundacji. Zestawienie może mieć formę ryciny, grafiki lub tabeli. W przypadku określenia rozpowszechnienia (populacje,

[19] Na przykład pewien odsetek chorych dotychczas „nieleczonych" będzie stosował daną technologię, ponieważ jest skuteczniejsza i ma lepszy profil bezpieczeństwa.

w których lek będzie rzeczywiście stosowany) należy uwzględnić udziały w czasie w populacji docelowej w stosunku do innych stosowanych technologii medycznych. Zaleca się, aby oszacowanie populacji było oparte na więcej niż jednym źródle danych, aby umożliwić walidację krzyżową. Jeżeli dostępne jest wyłącznie jedno źródło, należy to wyraźnie wskazać, opisać ograniczenia i przetestować wpływ niepewności oszacowania populacji w analizie wrażliwości.

W danych dotyczących określenia populacji ze wskazaniami rejestracyjnymi, szacowań populacji docelowej oraz rozpowszechnienia należy uwzględnić przede wszystkim dane z rzeczywistej praktyki w Polsce, m.in. dane płatnika, rejestry/ badania polskie, dane szpitali, konsensus ekspercki, a w uzasadnionych przypadkach także dane międzynarodowe (szczególnie w mało liczebnych populacjach docelowych).

7.3.3. Scenariusze porównywane

Analiza wpływu na budżet opiera się na porównaniu „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 (4.1.5 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" należy opisać i uzasadnić.

7.3.4. Analiza kosztów

Analizę kosztów w ramach analizy wpływu na budżet należy przeprowadzić zgodnie z perspektywą tej analizy. Metody zastosowane do szacowania kosztów powinny być jasno opisane i uzasadnione, wraz ze wszystkimi ich założeniami, także tymi przyjętymi w analizie wrażliwości.

Wydatki budżetu należy oszacować 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. Zalecane 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[20]. W ocenie całkowitej inkrementalnej zmiany nakładów zaleca się uwzględnienie:

- wydatków związanych z ocenianą technologią;
- kosztów dodatkowych nakładów w systemie ochrony zdrowia związanych z wdrożeniem ocenianej technologii;
- zmniejszenia nakładów związanych ze zmniejszonym stosowaniem dotychczasowych technologii w przypadku przejścia na ocenianą technologię;
- zmniejszenia kosztów związanych z oszczędnościami w zakresie innych świadczeń (np. redukcją hospitalizacji);
- kosztów ponoszonych przez pacjenta, niezbędnych do prawidłowego stosowania technologii, np. różniące w stosunku do scenariusza aktualnego stosowanie systemów do oceny stężenia glukozy w przypadku wykorzystania wyrobów do podawania insulin, wraz z uzasadnieniem ich kwalifikacji (z wyłączeniem innych kosztów ponoszonych przez pacjentów dotyczących m.in. transportu, rehabilitacji).

W ramach przeprowadzenia oszacowań wpływu na budżet należy także ująć oszacowanie łącznych kosztów ponoszonych przez 1 pacjenta, które będą wynikały z objęcia refundacją ocenianej technologii (w tym w szczególności kosztów ocenianej technologii oraz kosztów ponoszonych przez pacjenta, niezbędnych do prawidłowego stosowania ocenianej technologii). W przypadku odstąpienia od przeprowadzenia takiego oszacowania należy wskazać uzasadnienie (np. brak kosztów po stronie pacjenta). Zaleca się przedstawić wyżej wymienione oszacowania w rocznym horyzoncie czasowym.

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

7.3.5. Analiza wrażliwości

W analizie wrażliwości należy uwzględnić przede wszystkim te dane wejściowe, dla których miary rozrzutu i niepewność oszacowań są największe, oraz dane wejściowe mające 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 należy zatem przetestować wszelkie niepewności związane z szacowaniem liczebności populacji (np. stopień możliwego nadużywania ocenianej technologii), rozpowszechnieniem stosowania i kosztami poszczególnych technologii oraz warunkami ich refundacji.

W przypadku braku precyzyjnych danych dla Polski albo rozbieżnych oszacowań wstępnych najważniejsze dane wejściowe zaleca się poddać ocenie wielokierunkowej w ramach analizy wrażliwości w oparciu o różne źródła danych.

[20] Takich jak refundacja leków, wydatki na lecznictwo szpitalne, wydatki na ambulatoryjną opiekę specjalistyczną.

7.3.6. 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.

7.3.7. Ograniczenia i dyskusja

Przedstawienie wyników należy uzupełnić dyskusją, w tym omówieniem ograniczeń analizy.

8. Aspekty społeczne, etyczne i prawne

Marcin Czech, Patrycja Głowik, Marzanna Bieńkowska, Tomasz Bochenek, Jakub Borowy, Dominika Drężek, Jakub Pawlikowski, Magdalena Rdzanek

Aspekty społeczne, wartości etyczne i zgodność z przepisami prawa stanowią kluczowy element kompleksowej analizy wpływu nowej technologii na system ochrony zdrowia, pacjentów i ich otoczenie oraz społeczeństwo ogółem. Uwzględnienie tych aspektów pozwala na pełniejsze zrozumienie konsekwencji wdrożenia technologii poza wymiarem klinicznym i ekonomicznym.

8.1. Aspekty społeczne

Ocena aspektów społecznych obejmuje rozpoznanie potrzeb pacjentów i ich opiekunów, barier w dostępie do świadczeń, konsekwencji organizacyjnych oraz wpływu choroby i ocenianej technologii medycznej na codzienne funkcjonowanie, jakość życia, aktywność społeczną i zawodową oraz nierówności zdrowotne[21], z uwzględnieniem stanowisk organizacji zrzeszających pacjentów[22].

Zaleca się uwzględnienie uzyskanych informacji w ramach analizy problemu decyzyjnego, zgodnie z treścią niżej opisanych podrozdziałów, wraz z krótkim podsumowaniem najważniejszych wniosków dotyczących aspektów społecznych oraz stanowiska pacjentów i ich opiekunów.

8.1.1. Stanowisko pacjentów

Zaleca się przeprowadzenie konsultacji z adekwatnymi do danego problemu zdrowotnego organizacjami zrzeszającymi pacjentów celem:

- identyfikacji potrzeb pacjentów i barier w dostępie do technologii medycznej;
- oceny wpływu technologii na różne grupy społeczne i identyfikacji nierówności;
- uzupełnienia wyników badań naukowych o perspektywę pacjenta i jego otoczenia.

[21] Systematyczne, możliwe do uniknięcia i nieuzasadnione różnice w zdrowiu lub dostępie do opieki zdrowotnej pomiędzy grupami pacjentów, wynikające m.in. z czynników społecznych, ekonomicznych, geograficznych, kulturowych lub organizacyjnych.

[22] Podmiot reprezentujący interesy pacjentów, ich opiekunów lub rodzin, działający w formie zorganizowanej struktury, którego celem statutowym jest działalność na rzecz pacjentów, w tym m.in. prowadzenie rejestrów, edukacja, wsparcie, rzecznictwo oraz udział w procesach dialogu publicznego dotyczącego ochrony zdrowia.

Wyniki ww. konsultacji należy przedstawić w formie przejrzystej syntezy jakościowej uzyskanych informacji, uwzględniającej:

- dane dot. zaangażowanych organizacji pacjentów i opis sposobu ich pozyskania (w tym kryteria wyboru danej organizacji oraz informacje o potencjalnych powiązaniach branżowych);
- doświadczenia pacjenta lub opiekuna związane z chorobą i jej wpływem na jakość życia, a także doświadczenia dotyczące aktualnie dostępnych lub refundowanych metod leczenia, w tym występujące bariery i niezaspokojone potrzeby;
- istotne dla pacjenta lub opiekuna wyniki (efekty) leczenia (w szczególności te, które nie są mierzone w badaniach klinicznych);
- doświadczenia pacjenta lub opiekuna z ocenianą technologią medyczną, jeśli było to możliwe w ramach wcześniejszego dostępu (np. Ratunkowy Dostęp do Technologii Lekowych);
- podgrupy pacjentów, które mogą odnieść szczególne korzyści lub napotkać trudności w korzystaniu z ocenianej technologii medycznej;
- dodatkowe dane, które, w opinii organizacji zrzeszających pacjentów, są istotne w kontekście ocenianej technologii medycznej.

Do uzyskania ww. danych zaleca się wykorzystanie przykładowego formularza załączonego do niniejszego dokumentu Wytycznych. Wypełnione formularze należy załączyć do przedstawionej analizy.

Syntezę jakościową danych pochodzących z ww. konsultacji należy przedstawić w formie tabelarycznej, uwzględniając krótkie podsumowanie najważniejszych wniosków dotyczących aspektów społecznych oraz stanowiska pacjentów.

8.1.2. Wpływ na organizację ochrony zdrowia

Wprowadzenie nowej technologii medycznej może zmienić lub zakłócić sposób organizacji świadczeń zdrowotnych, co może mieć istotne konsekwencje dla systemu ochrony zdrowia i jego interesariuszy.

Zaleca się weryfikację, czy decyzja w zakresie finansowania ocenianej technologii wpływa na dotychczasową organizację udzielania świadczeń. W związku z powyższym zaleca się uzasadnienie wpływu ocenianej technologii medycznej na strukturę i procesy organizacyjne systemu ochrony zdrowia (np. zmiany w infrastrukturze, procedurach, zasobach kadrowych, szkoleniach, systemach IT). Warto uwzględnić również potencjalny wpływ na przepływ pacjentów i koordynację opieki (np. zmiany w ścieżkach pacjenta, czas oczekiwania, koordynacja między poziomami opieki), a także bariery lub czynniki sprzyjające wdrożeniu ocenianej technologii medycznej (np. zidentyfikować bariery organizacyjne i zaproponować rozwiązania systemowe).

Zaleca się podsumowanie kluczowych wniosków z ww. części odnoszących się wyłącznie do aspektów organizacyjnych nieuwzględnionych dotychczas w ramach przeprowadzonych analiz HTA. W przypadku zidentyfikowania konsekwencji istotnych z punktu widzenia systemu ochrony zdrowia należy dokonać ich kwantyfikacji w pozostałych częściach analiz HTA, o ile jest to możliwe, wraz ze wskazaniem odpowiednich źródeł bibliograficznych.

8.2. Aspekty etyczne

Weryfikacja zagadnień etycznych w kontekście oceny technologii medycznych jest kluczowa dla społecznej akceptacji ich stosowania/finansowania. Zgodnie z treścią niżej opisanych podrozdziałów zaleca się uwzględnienie uzyskanych informacji w ramach analizy problemu decyzyjnego oraz analizy ekonomicznej.

8.2.1. Główne zasady etyczne w kontekście oceny technologii medycznej

Wśród głównych wartości etycznych wymienia się zasady: sprawiedliwości, nieszkodzenia, dobra pacjenta oraz poszanowania autonomii i godności człowieka.

Zaleca się uwzględnienie następujących aspektów etycznych ocenianej technologii medycznej:

- zgodność z zasadą sprawiedliwego dostępu, w tym niepogłębianie społecznych nierówności w zdrowiu;
- zgodność z zasadą poszanowania autonomii, w tym świadome wsparcie decyzji pacjenta;
- akceptowalny stosunek korzyści do ryzyka dla pacjenta;
- zgodność z wartościami społecznymi i kulturowymi, w tym ryzyko braku akceptacji społecznej, stygmatyzacji i dyskryminacji;
- możliwość powstania dylematów moralnych u pacjenta/świadczeniodawcy.

Wskazówki dotyczące identyfikowania lub uwzględniania istotnych od strony etycznej aspektów w ocenie technologii medycznych zawiera m.in. kontrolna lista zaproponowana przez Hofmanna (2005) [41], struktura Heintz (2015) [42] czy *Equity Checklist for Health Technology Assessments* (ECHTA) [43].

8.2.2. Analiza wpływu technologii medycznej na nierówności w zdrowiu

Analiza wpływu na nierówności zdrowotne ma charakter uzupełniający, jednak zaleca się jej przeprowadzenie, gdy technologia medyczna:

- może istotnie zmienić dostęp do profilaktyki, diagnostyki lub leczenia dla określonych grup populacyjnych;
- ma nierównomierny wpływ na grupy zróżnicowane pod względem społecznym, ekonomicznym i miejsca zamieszkania;
- zwiększa ryzyko wykluczenia, np. poprzez wymagania technologiczne, cyfrowe, finansowe lub organizacyjne;
- może wpływać na nierówności zdrowotne w sytuacji, gdy dostępne dane epidemiologiczne wskazują na istotne różnice we wskaźnikach zdrowotnych lub w obciążeniu chorobą między regionami lub grupami społeczno-ekonomicznymi.

Dopuszcza się uzupełnienie tych informacji o odpowiednie pytania z ECHTA, które identyfikują kwestie równościowe związane ze stosowaniem ocenianej technologii medycznej [43]. Pytania te należy dostosować i oceniać zgodnie z przyjętym celem analizy.

Zaleca się, aby w analizach uwzględnić źródła informacji oraz opisać ich ograniczenia.

W analizie wpływu na nierówności w zdrowiu zaleca się stosowanie stratyfikacji możliwej do odtworzenia w warunkach polskich. Preferowane kategorie obejmują:

- status społeczno-ekonomiczny (np. dochód, zagrożenie ubóstwem, dane GUS);
- miejsce zamieszkania (wieś/miasto, obszary peryferyjne, dostępność świadczeń NFZ);
- wykształcenie;
- wiek;
- niepełnosprawność;
- grupy kliniczne o ograniczonym dostępie do świadczeń;
- czynniki związane z organizacją systemu (np. liczba ośrodków specjalistycznych, limity świadczeń).

W uzasadnionych przypadkach dopuszcza się zastosowanie innych kategorii, o ile przedstawione zostaną przesłanki merytoryczne i dane źródłowe w tym zakresie.

Zakres ww. analizy zależy od dostępności mierzalnych danych. W zależności od dostępnych danych ilościowo-jakościowych zaleca się rozważenie jednego z trzech wymienionych scenariuszy:

1. analiza zaawansowana – elementy DCEA[23] (ang. *Distributional Cost-Effectiveness Analysis*), która może zostać przygotowana, jeśli dostępne są dane z podziałem na podgrupy lub możliwe jest oszacowanie różnych efektów zdrowotnych lub też kosztów dla odmiennych populacji;
2. analiza rozszerzona – ilościowa, gdzie dopuszcza się wykonanie porównań rozpowszechnienia choroby między grupami, różnic w przeżywalności, umieralności lub jakości życia, różnic w dostępie do świadczeń (kolejki, dostępność ośrodków);
3. analiza minimalna – opisowa, która zawiera identyfikację potencjalnych grup narażonych; opis obecnych nierówności w dostępie, diagnostyce i wynikach zdrowotnych; ocenę wpływu technologii na potencjalne zmiany w tych nierównościach; odniesienie do barier strukturalnych, organizacyjnych i społecznych.

Ilościowe uwzględnienie tych aspektów jest uzasadnione wyłącznie przy istnieniu wiarygodnych danych pozwalających oszacować inkrementalny wpływ ocenianej technologii na efekty, koszty, wykorzystanie zasobów lub dostęp do leczenia. DCEA nie należy traktować jako analizy referencyjnej; jej przeprowadzenie nie jest wymagane. Brak możliwości przeprowadzenia DCEA lub innej analizy ilościowej nie po-

[23] DCEA – zaawansowana metoda oceny efektywności kosztowej technologii medycznych, która wykracza poza średnie wyniki i uwzględnia nierówności w dystrybucji korzyści zdrowotnych w różnych grupach społeczno-ekonomicznych, pomagając w podejmowaniu decyzji o odpowiedniej alokacji zasobów.

winien być traktowany jako ograniczenie standardowej analizy ekonomicznej ani wpływu na budżet.

Niezależnie od zakresu ww. analizy zaleca się jednoznaczne przedstawienie: ograniczeń danych wynikających z barier społecznych (np. brak udziału osób starszych w badaniach klinicznych), potencjalnych kierunków błędów oraz wpływu tych ograniczeń na interpretację wyników.

Jednocześnie analiza wpływu na nierówności w zdrowiu nie zastępuje oceny klinicznej ani ekonomicznej, lecz je uzupełnia. Wyniki analiz ilościowych dotyczących nierówności, w tym DCEA, powinny być przedstawiane odrębnie jako analizy uzupełniające i nie powinny modyfikować wyników analizy podstawowej, o ile nie istnieje jednoznacznie określona reguła decyzyjna dotycząca ich wykorzystania.

8.3. Aspekty prawne

Aspekty prawne obejmują zgodność technologii medycznej oraz sposobu jej wdrażania z obowiązującymi przepisami prawa, w szczególności dotyczącymi praw pacjenta, organizacji systemu opieki zdrowotnej, bezpieczeństwa stosowania technologii medycznej, zasad finansowania i refundacji technologii medycznych ze środków publicznych.

Zakres analizy aspektów prawnych należy określić proporcjonalnie do specyfiki ocenianej technologii. Pogłębiona analiza jest zasadna w szczególności wtedy, gdy technologia wymaga zmiany przepisów, wpływa na prawa pacjenta, wiąże się z regulacjami dotyczącymi danych osobowych lub stwarza ryzyko niezgodności z obowiązującym prawem. W pozostałych przypadkach dopuszcza się krótkie wskazanie, że nie zidentyfikowano szczególnych zagadnień wymagających odrębnej analizy prawnej.

Zaleca się uwzględnienie uzyskanych informacji w analizach, zgodnie z treścią podrozdziału opisanego poniżej.

8.3.1. Główne zagadnienia prawne

Celem tej części jest wskazanie, jakie przepisy prawa trzeba uwzględnić oraz jakie ryzyka związane z ich przestrzeganiem mogą wpływać na możliwość stosowania i finansowania technologii medycznej w Polsce.

W szczególności należy rozważyć:

- czy propozycja finansowania analizowanej technologii medycznej stoi w sprzeczności z obowiązującymi przepisami prawa albo stwarza konieczność dokonania zmian w przepisach prawa;
    - w analizie zaleca się uwzględnić te przepisy krajowe i unijne, które mają znaczenie dla ocenianej technologii medycznej i warunkują możliwość jej stosowania i finansowania ze środków publicznych w Polsce, o ile jest to istotne dla analizy aspektów prawnych danej technologii medycznej;

  - zaleca się wskazać w szczególności przepisy z zakresu: oceny technologii medycznych, refundacji leków, finansowania świadczeń opieki zdrowotnej, prawa farmaceutycznego, działalności leczniczej, systemu informacji w ochronie zdrowia, praw pacjenta, ochrony danych osobowych, badań klinicznych produktów leczniczych, pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych;
- czy propozycja finansowania ocenianej technologii medycznej oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka (jeśli dotyczy, należy wówczas wskazać na jakie prawa wpływa oceniana technologia).

9. Aspekty wykorzystania narzędzi sztucznej inteligencji (AI) w ocenie technologii medycznych

Tymoteusz Iwańczuk, Ewa Bandurska, Krzysztof Kus, Krzysztof Michalski, Maciej Niewada, Bartosz Trochimowicz, Jacek Walczak

W procesie oceny technologii medycznych coraz częściej praktyczne zastosowanie znajdują narzędzia informatyczne oparte na sztucznej inteligencji. Ich dynamiczny rozwój i rosnące znaczenie dla HTA uzasadniają potrzebę uwzględnienia tego zagadnienia w odrębnym rozdziale niniejszych Wytycznych.

Niniejszy rozdział adresowany jest do analityków i ekspertów HTA korzystających z gotowych narzędzi sztucznej inteligencji w toku przygotowywania analiz, a nie do podmiotów zajmujących się projektowaniem, rozwojem lub wdrażaniem tych narzędzi.

Na potrzeby niniejszych Wytycznych przyjmuje się rozumienie pojęcia „sztuczna inteligencja" (ang. *artificial intelligence*, AI) zgodne z definicją przytoczoną przez OECD (ang. *Organisation for Economic Co-operation and Development*)[24] [44].

Narzędzia sztucznej inteligencji są traktowane jak inne narzędzia analityczne wykorzystywane w HTA, których wyniki podlegają ocenie metodologicznej, walidacji, starannemu doborowi danych oraz ostrożnej interpretacji, z uwzględnieniem ryzyk charakterystycznych dla AI.

W rozumieniu niniejszych Wytycznych do narzędzi AI zalicza się przede wszystkim rozwiązania wykorzystujące metody uczenia maszynowego (ang. *machine learning*, ML), w szczególności generatywną sztuczną inteligencję (GenAI) oraz duże modele językowe (ang. *large language models*, LLM), a także inne techniki o analogicznej funkcji stosowane na poszczególnych etapach przygotowywania analiz HTA.

Z uwagi na dynamikę rozwoju narzędzi AI wytyczne koncentrują się na kluczowych zasadach ich stosowania. Zapisy obejmujące szczegółowe lub techniczne aspekty wykorzystania narzędzi AI mają ograniczoną trwałość i użyteczność w czasie.

Celem niniejszego rozdziału jest określenie ogólnych zasad, które wyznaczają warunki wykorzystania tych narzędzi w procesach HTA.

[24] System maszynowy, który na potrzeby wyraźnych lub dorozumianych celów, na podstawie otrzymywanych danych wejściowych, wnioskuje, jak generować wyniki, takie jak predykcje, treści, zalecenia lub decyzje, które mogą wpływać na środowiska fizyczne lub wirtualne. Systemy AI różnią się poziomem autonomii i zdolnością do adaptacji po wdrożeniu.

9.1. Cel i uzasadnienie zastosowania AI (adekwatność)

Wykorzystanie sztucznej inteligencji w procesach HTA wymaga wyraźnego rozdzielenia dwóch kwestii: celu zastosowania AI oraz jego uzasadnienia (adekwatności).

Zastosowanie narzędzi AI należy poprzedzić jasnym określeniem celu oraz uzasadnieniem ich użycia, odnoszącym się do konkretnego zadania analitycznego lub decyzji, a nie do samej technologii.

Adekwatność zastosowania narzędzi AI należy jednoznacznie uzasadnić poprzez wykazanie, że ich użycie stanowi właściwe podejście do danego problemu w porównaniu z metodami tradycyjnymi, z uwzględnieniem potencjalnych konsekwencji oraz niepewności związanych z wykorzystaniem AI. Jednocześnie zastosowanie AI w pracach HTA podlega zasadzie proporcjonalności: im większy wpływ danego zastosowania AI na końcowe wnioski i rekomendacje, tym wyższe wymagania dotyczące uzasadnienia metodologicznego jego zastosowania.

9.2. Przejrzystość i interpretowalność

Należy zapewnić przejrzystość i interpretowalność zastosowania narzędzi AI w analizie HTA w stopniu odpowiednim do ich roli w procesie. Interpretowalność należy rozumieć jako możliwość zrozumienia sposobu wykorzystania narzędzia AI w procesie analizy, w tym jego roli, zakresu zastosowania oraz wpływu na uzyskane wyniki i wnioski. Nie odnosi się ona do konieczności szczegółowego wyjaśnienia wewnętrznych mechanizmów działania modelu. Opis wykorzystania AI należy przedstawić w sposób umożliwiający krytyczną ocenę jego wpływu na przebieg analizy oraz wnioski.

Przejrzystość zastosowania narzędzi AI należy zapewnić poprzez wskazanie w szczególności:

- celu i zakresu zastosowania wykorzystanych narzędzi AI (np. wsparcie selekcji literatury, przyspieszenie ekstrakcji danych, przygotowanie wstępnej wersji opisu wyników badań);
- opisu wykonywanych zadań na poszczególnych etapach analizy (np. klasyfikacji publikacji względem kryteriów włączenia, ekstrakcji danych liczbowych z publikacji, identyfikacji duplikatów, generowania streszczeń);
- danych identyfikujących narzędzie – co najmniej nazwa, wersja oraz data użycia narzędzia, a także – w miarę dostępności – wskazanie środowiska lub sposobu jego wykorzystania (np. aplikacja webowa, API, integracja lokalna):
    - w przypadku modeli generatywnych / LLM dodatkowo informacja o aktualności wiedzy modelu (np. deklarowana data odcięcia wiedzy), opis wykorzystanych mechanizmów dostępu do zewnętrznych źródeł (np. RAG, ang. *Retrieval-Augmented Generation*, mechanizmy przeszukiwania aktualnych źródeł internetowych) wraz z datą dostępu i ogólną charakterystyką źródeł;
    - w przypadku braku dostępności powyższych informacji – wskazanie tego ograniczenia;

- sposobu, w jaki zapewniono walidację wyników uzyskanych z wykorzystaniem narzędzia AI;
- istotnych ograniczeń zastosowania narzędzia AI oraz ich potencjalnego wpływu na uzyskane wyniki i wnioski;
- sposobu, w jaki zapewniono nadzór człowieka nad wykorzystaniem narzędzia AI.

Powyższe informacje należy uwzględnić w raporcie HTA, odpowiednio do miejsca wykorzystania AI.

9.3. Nadzór człowieka

W pracach HTA wykorzystanie AI należy traktować jako narzędzie wspierające proces analityczny, a nie jako podmiot decydujący, wartościujący lub wnioskujący w zastępstwie człowieka.

W każdym przypadku wykorzystania AI w pracach HTA należy zapewnić model nadzoru człowieka adekwatny i proporcjonalny do wpływu danego zastosowania AI na ustalenia analityczne, wnioski oraz rekomendacje końcowe.

Nadzór ten należy realizować w szczególności poprzez weryfikację wyników na kluczowych etapach procesu, na których zastosowano elementy automatyzacji.

Rozstrzygnięć o istotnym znaczeniu dla wyników analizy HTA nie należy podejmować w sposób w pełni automatyczny. Zaleca się, aby wyniki te poddać merytorycznej weryfikacji oraz zatwierdzeniu przez człowieka przed ich zastosowaniem.

Odpowiedzialność za interpretację wyników oraz skutki wykorzystania narzędzi AI w analizach HTA ponosi człowiek sprawujący nadzór nad ich zastosowaniem i wykorzystaniem w analizach HTA.

9.4. Walidacja

Walidacja stanowi element oceny, czy wyniki uzyskane przy wykorzystaniu narzędzi AI w analizach HTA są wiarygodne i użyteczne z punktu widzenia celów danej analizy. Walidację należy rozumieć w sposób zgodny z podejściem stosowanym wobec innych narzędzi analitycznych wykorzystywanych w HTA.

Odpowiedzialność za rzetelność wyników analizy oraz za końcowe wnioski HTA ponosi autor raportu. Celem walidacji nie jest szczegółowa ocena techniczna narzędzia AI jako takiego, lecz krytyczna ocena uzyskanych wyników oraz ich wpływu na wnioski analityczne i rekomendacje końcowe, w tym, w razie potrzeby, odwołanie się do dostępnych zewnętrznych dowodów walidacji narzędzi AI.

W przypadku narzędzi AI dopuszcza się brak pełnej powtarzalności wyników, o ile różnice te nie mają istotnego znaczenia dla stabilności i powtarzalności wniosków analitycznych. Kluczowe są spójność i stabilność wnioskowania, a nie identyczność wyników.

Niezależnie od charakteru narzędzia AI, proces analizy HTA należy przedstawić tak, aby możliwe były jego zrozumienie i krytyczna ocena, w tym ocena wpływu przyjętych założeń, danych wejściowych i innych istotnych informacji na uzyskane wyniki i wnioski.

9.5. Etyka, zgodność prawna, cyberbezpieczeństwo

Należy zapewnić przestrzeganie standardów etycznych i prawnych w zastosowaniu AI podczas opracowywania analiz HTA.

AI należy wykorzystywać z uwzględnieniem granic prawnych określonych w obowiązujących dokumentach regulacyjnych, w tym w przepisach dotyczących m.in. ochrony danych osobowych, prawa autorskiego, dostępu do informacji publicznej oraz regulacji właściwych dla oceny technologii medycznych.

Korzystając z narzędzi AI, należy zapewnić odpowiedni poziom cyberbezpieczeństwa dla modeli, danych wejściowych i wyników oraz dla wykorzystywanej infrastruktury.

10. Podsumowanie kluczowych zmian w Wytycznych w porównaniu z wersją 3.0 z 2016 r.

Katarzyna Dekiel, Izabela Górska, Anna Korecka-Polak, Agata Miszczak-Kaczorowska, Anna Kaczorek-Juszkiewicz, Kinga Orzeł, Marcin Rędowicz, Karol Domański, Bartłomiej Ludwiniak, Szymon Zawodnik, David Morley, Tymoteusz Iwańczuk, Krzysztof Michalski, Patrycja Głowik, Dominika Drężek, Magdalena Rdzanek, Bartosz Trochimowicz

W niniejszym rozdziale przedstawiono najważniejsze zmiany wprowadzone w zaktualizowanych Wytycznych HTA w porównaniu z wersją 3.0 z 2016 r. Zestawienie ma charakter syntetyczny i obejmuje kluczowe zmiany metodologiczne, rozszerzenia zakresu analiz oraz nowe zagadnienia uwzględnione w Wytycznych.

W zakresie analizy problemu decyzyjnego:

- rola analizy problemu decyzyjnego została wzmocniona; jest traktowana jako osobny dokument i punkt wyjścia dla dalszych analiz. Rozszerzono m.in. opis ścieżki terapeutycznej i niezaspokojonych potrzeb zdrowotnych;
- zaktualizowano zapisy dotyczące interwencji, m.in. opis wcześniejszej oceny interwencji i jej zakres, w tym w ramach JCA lub JSC;
- zaktualizowano zapisy dotyczące wyboru komparatorów, m.in. dotyczące konieczności rozpatrzenia wszystkich potencjalnych interwencji opcjonalnych stosowanych w ocenianym wskazaniu i wyboru technologii stanowiących aktualną praktykę medyczną; w przypadku, gdy komparatorem jest SoC lub BSC, należy szczegółowo wskazać, jakie technologie medyczne składają się na przyjęty komparator; opisano sytuacje, gdy dopuszcza się łączenie komparatorów w tzw. koszyki;
- zaktualizowano zapisy dotyczące efektów zdrowotnych, m.in. w zakresie walidacji surogatowych punktów końcowych i przedstawienia minimalnej klinicznie istotnej różnicy (MCID) dla uwzględnionych punktów końcowych.

W zakresie analizy klinicznej:

- rozszerzono i doprecyzowano zapisy dotyczące selekcji informacji, wskazując jako preferowane źródło dowodów badania umożliwiające bezpośrednie porównanie ocenianej technologii z komparatorem (badania randomizowane z grupą kontrolną), zaś w przypadku braku takich danych wskazano możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego lub syntezy opisowej (zestawienie wyników);
- rozszerzono opis źródeł i rodzaju danych wykorzystywanych w analizie klinicznej, m.in. dotyczący wykorzystania danych pochodzących z praktyki klinicznej (RWE). Ponadto ocenę jakości informacji zastąpiono oceną pewności wyników oraz

doprecyzowano wymagania dotyczące prezentacji metodyki badań pierwotnych i wtórnych;

- ujednolicono definicje odnoszące się do skuteczności i bezpieczeństwa;
- dodano zapisy dotyczące prezentacji wyników, w szczególności w zakresie wyników porównań pośrednich oraz analiz prowadzonych w podgrupach.

W zakresie analizy ekonomicznej:

- dodano zapisy dotyczące wyszukiwania i selekcji wartości użyteczności stanów zdrowia (HSUV) wykorzystywanych w modelach ekonomicznych. Preferowane jest wykorzystanie wartości pochodzących ze źródeł wtórnych oraz uzyskanych metodami pośrednimi, w szczególności z zastosowaniem kwestionariusza EQ-5D;
- rozszerzono sposób prezentacji wyników analizy użyteczności kosztów (CUA). Oprócz inkrementalnego współczynnika kosztów użyteczności (ICUR) zalecono przedstawianie także zysku netto wyrażonego w jednostkach pieniężnych (INMB) oraz korzyści netto wyrażonej w latach życia skorygowanych o jakość (INHB);
- doprecyzowano przesłanki uzasadniające zastosowanie analizy minimalizacji kosztów (CMA). Wskazano, że technika ta może być stosowana wyłącznie w przypadku wykazania, na podstawie całokształtu dostępnych dowodów klinicznych, równoważności efektów zdrowotnych dla ocenianej technologii względem komparatora(ów);
- wzmocniono rolę probabilistycznej analizy wrażliwości, wskazując na zasadność jej przeprowadzania niezależnie od zastosowanej techniki analitycznej w celu kompleksowej oceny niepewności wyników analizy ekonomicznej.

W zakresie analizy wpływu na budżet:

- rozszerzono zakres prezentowanych wyników o dodatkową perspektywę pacjenta. W przypadku technologii wymagających współpłacenia należy przedstawić koszty ponoszone przez pacjentów, w tym ich wartości średnie, a w uzasadnionych sytuacjach również zakres możliwych obciążeń;
- wydłużono preferowany horyzont czasowy analizy wpływu na budżet do 5 lat. Dopuszczono stosowanie krótszego horyzontu, nie mniejszego niż 3 lata, pod warunkiem przedstawienia odpowiedniego uzasadnienia;
- doprecyzowano wymagania dotyczące źródeł danych wykorzystywanych w analizie. Zapisy odnoszą się m.in. do udokumentowania procesu doboru źródeł oraz ich walidacji (zestawienie wyników pochodzących z różnych źródeł wraz z potencjalnym źródłem błędów systematycznych), przedstawienia transparentnego „lejka" do wyliczenia populacji, z naciskiem na dane rzeczywistej praktyki z Polski oraz, w przypadku danych nieopublikowanych, przekazania wykorzystanej metodyki, wykorzystanych kwestionariuszy, uzyskanych wyników i ograniczeń związanych z przyjętą metodyką.

W zaktualizowanych Wytycznych wprowadzono nowe rozdziały merytoryczne: dotyczące aspektów społecznych, etycznych i prawnych oraz wykorzystania narzędzi sztucznej inteligencji (ang. *artificial intelligence*, AI).

W rozdziale pt. „Aspekty społeczne, etyczne i prawne", który może stanowić uzupełnienie analizy problemu decyzyjnego:

- wskazano nowy standard postępowania w zakresie aspektów społecznych: możliwość uzupełnienia dowodów naukowych o stanowisko pacjenta i jego otoczenia poprzez przeprowadzenie konsultacji z organizacjami zrzeszającymi pacjentów w celu identyfikacji potrzeb pacjentów i barier w dostępie do technologii medycznej oraz oceny wpływu technologii na różne grupy społeczne i identyfikacji nierówności;
- wskazano nowy standard postępowania w zakresie aspektów etycznych: opis głównych zasad etycznych w kontekście oceny technologii medycznych oraz możliwość przedstawienia uzupełniającej i nieobligatoryjnej analizy wpływu na nierówności zdrowotne;
- wskazano aspekty prawne, które należy rozważyć m.in. czy sfinansowanie technologii nie stoi w sprzeczności z obowiązującym prawem / będzie wymagać zmiany przepisów prawnych / oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka.

W rozdziale pt. „Aspekty wykorzystania narzędzi sztucznej inteligencji (AI) w ocenie technologii medycznych" po raz pierwszy wprowadzono do Wytycznych zagadnienie wykorzystania narzędzi sztucznej inteligencji w procesie HTA, określając ich funkcjonalne rozumienie oraz nakreślając ramy ich stosowania. Zgodnie z przyjętym podejściem narzędzia AI są traktowane analogicznie do innych narzędzi analitycznych wspierających prowadzenie ocen technologii medycznych. Opisano kluczowe zasady wykorzystania AI:

- określono wymóg jasnego określenia celu i uzasadnienia wykorzystania AI (adekwatności);
- wprowadzono zasadę przejrzystości i interpretowalności wykorzystania AI: wykorzystanie AI powinno zostać jasno zidentyfikowane i opisane w taki sposób, aby umożliwiało krytyczną ocenę jego wpływu na przebieg analizy, końcowe wnioski oraz ich interpretację;
- wskazano konieczność zapewnienia odpowiedniego nadzoru człowieka;
- wprowadzono wymóg walidacji wyników uzyskanych z wykorzystaniem AI jako element oceny, czy wyniki uzyskane przy wykorzystaniu narzędzi AI w analizach HTA są wiarygodne i użyteczne z punktu widzenia celów danej analizy.

Poza rozdziałami o treściach merytorycznych pojawiły się rozdział opisujący metodykę opracowania aktualizacji Wytycznych i rozdział podsumowujący kluczowe zmiany w stosunku do poprzedniej wersji. Wprowadzono również słownik normatywny ułatwiający interpretację.

Aneks 1.
Organizacja prac nad aktualizacją wytycznych

Struktura organizacyjna

1. Pracownicy Agencji

Sponsorzy: określenie celów strategicznych

- Daniel Rutkowski – Prezes Agencji
- dr hab. n. med. i n. o zdr. Anna Kowalczuk[25] – Zastępca Prezesa
- dr n. med. Przemysław Rzodkiewicz[26] – Zastępca Prezesa, ORCID: 0000-0002-3799-9204

Komitet Sterujący: nadzór i akceptacja wszystkich działań w projekcie

- Joanna Parkitna[27] – Dyrektor Wydziału Oceny Technologii Medycznych, Przewodnicząca Komitetu Sterującego, ORCID: 0009-0007-7360-9123
- Łukasz Andrzejczyk[28] – Dyrektor Wydziału Oceny Technologii Medycznych, Przewodniczący Komitetu Sterującego, ORCID: 0009-0000-4248-8620
- Jadwiga Czeczot – Zastępca Dyrektora Wydziału Oceny Technologii Medycznych
- Marta Słomka – Zastępca Dyrektora Wydziału Oceny Technologii Medycznych
- r. pr. Robert Świś – Dyrektor Biura Prawnego
- Beata Małkińska – Główna Księgowa

Kierownicy Projektu: planowanie, realizacja wszystkich zadań merytorycznych i organizacyjnych w projekcie

- dr n. farm. Magdalena Rdzanek, ORCID: 0009-0008-8027-3696
- Bartosz Trochimowicz[29], ORCID: 0009-0002-5726-5694

Zespół ds. analizy problemu decyzyjnego: prace merytoryczne w zakresie analizy problemu decyzyjnego

- Katarzyna Dekiel, ORCID: 0009-0008-7413-8105
- Izabela Górska

[25] Praca na stanowisku Zastępcy Prezesa od początku projektu do 22.03.2026 r.
[26] Praca na stanowisku Zastępcy Prezesa od 15.06.2026 r.
[27] Praca na stanowisku Dyrektora Wydziału Oceny Technologii Medycznych od początku projektu do 24.03.2026 r.
[28] Praca na stanowisku Dyrektora Wydziału Oceny Technologii Medycznych od 05.05.2026 r.
[29] Praca w roli Kierownika Projektu od początku projektu do 14.06.2026 r.

Zespół ds. analizy klinicznej: prace merytoryczne w zakresie analizy klinicznej

- dr n. biol. Anna Korecka-Polak, ORCID: 0009-0008-6321-9591
- Agata Miszczak-Kaczorowska, ORCID: 0000-0002-8986-1952

Zespół ds. *Joint Clinical Assessment*: prace merytoryczne w zakresie zgodności Wytycznych z *Joint Clinical Assessment*

- Anna Kaczorek-Juszkiewicz
- Kinga Orzeł
- Marcin Rędowicz

Zespół ds. analizy ekonomicznej: prace merytoryczne w zakresie analizy ekonomicznej

- Karol Domański, ORCID: 0009-0004-0612-938X
- Bartłomiej Ludwiniak, ORCID: 0009-0002-0973-170X

Zespół ds. analizy wpływu na budżet: prace merytoryczne w zakresie analizy wpływu na budżet

- Szymon Zawodnik, ORCID: 0009-0000-9211-6796
- David P. Morley

Zespół ds. aspektów społecznych, etycznych i prawnych: prace merytoryczne w zakresie aspektów społecznych, etycznych i prawnych

- Patrycja Głowik, ORCID: 0009-0006-8466-6708
- Dominika Drężek, ORCID: 0009-0006-7741-748X
- r. pr. Jakub Borowy

Zespół ds. wykorzystania narzędzi sztucznej inteligencji w ocenie technologii medycznych: prace merytoryczne w zakresie wykorzystania narzędzi sztucznej inteligencji w ocenie technologii medycznych

- Tymoteusz Iwańczuk, ORCID: 0009-0007-0752-2089
- Krzysztof Michalski, ORCID: 0009-0004-8051-6062
- Piotr Bulica[30]

2. Interesariusze włączeni w projekt aktualizacji Wytycznych:

- prof. dr hab. **Małgorzata Bała**, ORCID: 0000-0003-1978-7264, Katedra Epidemiologii i Medycyny Zapobiegawczej, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński
- dr hab. **Ewa Bandurska**, prof. uczelni, ORCID: 0000-0002-6268-3447, Centrum Rozwoju Kompetencji, Zintegrowanej Opieki i e-Zdrowia, Gdański Uniwersytet Medyczny

[30] Praca od początku projektu do 30.11.2025 r.

- **Marzanna Bieńkowska**, ORCID: 0009-0005-8068-4127, Biuro Rzecznika Praw Pacjenta
- **dr n. med. Tomasz Bochenek**, ORCID: 0000-0001-9915-7267, Instytut Zdrowia Publicznego, Wydział Nauk o Zdrowiu, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński
- prof. dr hab. **Mikołaj Czajkowski**, ORCID: 0000-0001-5118-2308, Uniwersytet Warszawski
- prof. dr hab. **Marcin Czech**, ORCID: 0000-0001-7292-1712, Zakład Farmako-ekonomiki, Instytut Matki i Dziecka; Szkoła Biznesu Politechniki Warszawskiej; Polskie Towarzystwo Farmakoekonomiczne
- **Karolina Dziadek**, ORCID: 0009-0000-1402-0860, MAHTA sp. z o.o.
- **Dominik Dziurda**, ORCID: 0000-0002-3186-9820, HTA FORMEDIS sp. z o.o.
- dr n. med. MBA **Jakub Gierczyński**, ORCID: 0000-0002-6012-4000, Doradztwo i ekspertyzy; Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia Akademii Łazarskiego
- prof. dr hab. n. med. **Dominik Golicki**, ORCID: 0000-0001-7741-4760, Warszawski Uniwersytet Medyczny; HealthQuest sp. z o.o.
- prof. dr hab. n. med. **Karina Jahnz-Różyk**, ORCID: 0000-0002-3505-1858, Klinika Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii, Alergologii, Immunologii Klinicznej i Chorób Rzadkich, Wojskowy Instytut Medyczny – PIB
- prof. dr hab. **Michał Jakubczyk**, ORCID: 0000-0002-0006-6769, Szkoła Główna Handlowa w Warszawie; HealthQuest sp. z o.o.
- **Iwona Kasprzak,** ORCID: 0009-0004-2872-6740, Departament Gospodarki Lekami, Narodowy Fundusz Zdrowia
- dr n. med. **Marcin Kaczor**, ORCID: 0000-0001-6061-3376, Aestimo s.c.; Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński
- dr hab. **Paweł Kawalec,** prof. UJ, ORCID: 0000-0002-0125-0947, Centrum HTA sp. z o.o.; Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński; Polskie Towarzystwo Farmakoekonomiczne
- **Ewa Kiersztyn**, ORCID: 0009-0006-5233-897X, Związek Pracodawców Innowa-cyjnych Firm Farmaceutycznych INFARMA
- **Katarzyna Klimkowska**, ORCID: 0009-0004-6702-2375, Ministerstwo Zdrowia, Departament Polityki Lekowej i Farmacji
- dr n. farm. MBA **Małgorzata Konopka-Pliszka**, ORCID: 0009-0003-1309-5408, Izba Gospodarcza Farmacja Polska
- dr **Ewa Kosycarz**, ORCID: 0000-0003-4272-6195, Katedra Teorii Ekonomii, Szkoła Główna Handlowa w Warszawie, Kolegium Ekonomiczno-Społeczne
- dr hab. n. farm. **Krzysztof Kus**, prof. UMP, ORCID: 0000-0002-8838-3629, Katedra i Zakład Farmakoekonomiki i Farmacji Społecznej, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu; Polskie Towarzystwo Farmakoekonomiczne

- **Marcin Lipowski**, Departament Oceny Dokumentacji Produktów Leczniczych, Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
- lek. **Krzysztof Łanda**, ORCID: 0009-0001-8252-8356, Quantivita; MedInvest Scanner; Watch Health Care Foundation, European Parliament Expert at the Directorate-General for Parliamentary Research Services; Ukrainian Society of Evidence-Based Health Care; Komitet Zdrowia Polsko-Ukraińskiej Izby Gospodarczej
- dr n. o zdr. **Magdalena Mrożek-Gąsiorowska**, ORCID: 0000-0003-1528-6876, Pracownia HTA s.c.; Instytut Zdrowia Publicznego, Wydział Nauk o Zdrowiu, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński
- dr hab. **Maciej Niewada**, ORCID: 0000-0002-3730-1996, HealthQuest sp. z o.o.; Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny; Polskie Towarzystwo Farmakoekonomiczne
- dr hab. **Ewa Orlewska**, prof. UJK, ORCID: 0000-0001-5731-4316, Katedra Nauk Farmaceutycznych, Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach
- prof. dr hab. **Jakub Pawlikowski**, ORCID: 0000-0002-8277-8515, Naczelna Komisja Bioetyczna; Zakład Nauk Humanistycznych i Medycyny Społecznej, Wydział Nauk Medycznych, Uniwersytet Medyczny w Lublinie; Wydział Nauk o Zdrowiu, Akademia Tarnowska
- **Robert Plisko**, ORCID: 0000-0002-4830-3858, HTA Consulting sp. z o.o.
- dr hab. **Monika Raulinajtys-Grzybek**, prof. SGH, ORCID: 0000-0002-2451-8061, Katedra Rachunkowości Menedżerskiej, Think Tank SGH dla ochrony zdrowia, Szkoła Główna Handlowa w Warszawie
- dr **Michał Seweryn**, ORCID: 0000-0001-7196-0015, Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego w Krakowie
- dr hab. **Janusz Szyndler**, ORCID: 0000-0002-9604-5021, Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny
- **Jacek Walczak,** Instytut Arcana sp. z o.o.
- **Barbara Więckowska,** Departament Analiz i Strategii, Ministerstwo Zdrowia
- **dr n. med. Magdalena Władysiuk,** Zakład Epidemiologii, Katedra Epidemiologii i Medycyny Zapobiegawczej, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński; CEESTAHC; HTA Consulting sp. z o.o.
- **Anna Zawada,** ORCID: 0000-0002-3555-4877

3. Harmonogram prac nad aktualizacją Wytycznych:

- wrzesień 2025 r.: rozpoczęcie prac przygotowawczych (wybór Kierowników Projektu, ustalenie składu Komitetu Sterującego, ustalenie metodyki prac, utworzenie zespołów roboczych w AOTMiT, przegląd piśmiennictwa i wybór obszarów do aktualizacji, zaproszenie interesariuszy do współpracy);
- listopad 2025 r.: inauguracja projektu (spotkanie z zaproszonymi interesariuszami, prezentacja metodyki i harmonogramu prac, utworzenie pełnych składów zespołów roboczych);
- listopad 2025 r. – marzec 2026 r.: prace w zespołach roboczych (dyskusje oraz opracowywanie zaktualizowanych rozdziałów);
- kwiecień 2026 r.: konsultacje krzyżowe;
- maj–lipiec 2026 r.: wprowadzanie poprawek do dokumentu, w tym m.in. utworzenie słownika normatywnego, akceptacja zmian merytorycznych przez Komitet Sterujący oraz zatwierdzenie przez Sponsorów wersji przeznaczonej do konsultacji publicznych;
- lipiec–sierpień 2026 r.: konsultacje publiczne (2 tygodnie) oraz analiza i uwzględnienie zgłoszonych uwag;
- wrzesień–październik 2026 r.: powstanie dodatkowych rozdziałów (metodyka prac nad aktualizacją Wytycznych, podsumowanie kluczowych zmian w porównaniu z wersją 3.0 z 2016 r.), prace wydawnicze;
- listopad 2026 r.: publikacja dokumentu.

Aneks 2.
Autorzy poprzednich wersji Wytycznych

1. **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 6 Analiza ekonomiczna
- Magdalena Władysiuk-Blicharz, Robert Plisko – wyjściowy projekt rozdziału 5 Analiza kliniczna

Merytoryczne i organizacyjno-administracyjne zaangażowanie z Agencji Oceny Technologii Medycznych

- Norbert Wilk
- Kinga Malottki, Łukasz Tanajewski, Anna Zawada

2. 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

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

Zespół ds. Aktualizacji Wytycznych:

- Anna Andrałojć
- Małgorzata Bała
- Marzanna Bieńkowska
- Tomasz Bochenek
- Marcin Czech

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

Aneks 3. Wyszukiwanie i selekcja wartości użyteczności stanów zdrowia (HSUV) na potrzeby modeli ekonomicznych

Dominik Golicki

Przygotowując analizę kosztów-użyteczności (CUA), należy myśleć w kategoriach **zestawów wartości 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 wartości użyteczności stanów zdrowia uzyskanych różnymi metodami.

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

1. oparcie się na źródłach wtórnych;
2. przeprowadzenie samodzielnie pierwotnego badania wartości użyteczności stanów zdrowia.

Każda z tych dwóch strategii może być odniesiona do jednej z trzech kategorii metod pomiaru użyteczności: (a) metod pośrednich (wykorzystanie kwestionariuszy, takich jak EQ-5D, SF-6D, HUI), (b) bezpośrednich (np. metoda handlowania czasem (*time trade-off*, TTO), loterii (*standard gamble*, SG), wyboru dyskretnego (*discrete choice experiment*, DCE)) 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 wartościach użyteczności stanów zdrowia

Wybór strategii opartej na źródłach wtórnych skutkuje 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 (także w tzw. szarej literaturze). Obligatoryjnie należy przedstawić **odnalezione wartości użyteczności spełniające kryteria przeglądu wraz z ich charakterystyką** – metodą uzyskania, populacją badaną,

szczegółami dotyczącymi stanu zdrowia badanych; wreszcie **zestawienie wartości 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 wartości użyteczności nie budzi wątpliwości metodologicznych (co do systematyczności wyszukiwania), jest aktualny (do 5 lat od momentu publikacji) i zawiera wartości użyteczności dla stanów zdrowia wyróżnionych w modelu, dopuszcza się zaniechanie dalszego wyszukiwania publikacji pierwotnych badań użyteczności.

Jeśli model ekonomiczny zbudowano w oparciu o dane z badania rejestracyjnego leku, a w tym badaniu zbierano wartości użyteczności stanów zdrowia przy pomocy kwestionariusza EQ-5D, dopuszcza się przyjęcie tych wartości użyteczności bez konieczności szukania alternatyw w ramach przeglądu systematycznego (przemawia za tym dopasowanie charakterystyki populacji badanej do problemu decyzyjnego oraz dopasowanie do stanów zdrowia w modelu ekonomicznym).

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 wartości użyteczności (zawsze należy dążyć do dotarcia do pierwotnego badania użyteczności, aby móc wyekstrahować i ocenić szczegóły dotyczące metody pomiaru wartości użyteczności). W przypadku 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 stanów zdrowia.

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

W przypadku dostępu do danych indywidualnych pacjentów z badania klinicznego dotyczących wyników pomiarów użyteczności stanów zdrowia metodami pośrednimi **zaleca się przeprowadzić adaptację uzyskanych wartości użyteczności do**

preferencji społeczeństwa polskiego (polskiego zestawu użyteczności stanów zdrowia; ang. *value set*) [45, 46].

Strategia oparta na źródłach wtórnych i wartościach użyteczności stanów zdrowia uzyskanych metodami bezpośrednimi (1b). Metody bezpośrednie nie są powszechnie wystandaryzowane (z wyjątkiem tych 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 dopuszcza się w sytuacji, gdy zawiedzie strategia 1a lub gdy 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. W przypadku odnalezienia kilku algorytmów należy przeprowadzić analizę wrażliwości oceniającą niepewność związaną z zastosowaniem mapowania.

Samodzielne pierwotne badanie użyteczności

Samodzielne pierwotne badanie użyteczności nie jest zalecane jako podstawowe źródło wartości użyteczności do modeli ekonomicznych w Polsce.

Strategia oparta na pierwotnym badaniu wartości użyteczności stanów zdrowia metodami pośrednimi (2a). Stanowi najłatwiejsze i najbardziej wystandaryzowane podejście do pierwotnego pomiaru wartości użyteczności. Instrumentem z wyboru jest EQ-5D. W przypadku pomiaru preferencji przy zastosowaniu kwestionariusza EQ-5D-3L należy wykorzystać polski zestaw norm użyteczności, uzyskany za pomocą metody handlowania czasem. W przypadku pomiaru preferencji przy pomocy kwestionariusza EQ-5D-5L należy wykorzystać polski zestaw norm użyteczności, uzyskany za pomocą metod handlowania czasem oraz wyboru dyskretnego (ang. *discrete choice experiment*, DCE) [46]. W przypadku występowania alternatywnych zestawów norm

dla populacji polskiej należy przetestować odmienne wartości użyteczności w analizie wrażliwości.

Strategia oparta na pierwotnym badaniu wartości 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 zalecane, z wyjątkiem sytuacji, gdy zawiodą strategie oparte na źródłach wtórnych (1) oraz strategia 2a. W przypadku wyboru tej strategii preferowanym podejściem jest metoda wyboru dyskretnego (ang. *discrete choice experiment*, DCE).

Strategia oparta na pierwotnym badaniu wartości 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 zalecane, z wyjątkiem sytuacji, gdy zawiodą strategie oparte na źródłach wtórnych (1) oraz strategie 2a i 2b.

Uwagi końcowe dotyczące wartości użyteczności

Jeśli uzasadnia to temat opracowania i model ekonomiczny posiada taką funkcjonalność, zestaw wartości użyteczności w analizie ekonomicznej zaleca się skorygować o polskie normy populacyjne w zależności od wieku i płci (ang. *population norms*) [47, 48].

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 opisać ten proces w sposób szczególnie staranny i transparentny**. Sam opis metod i wyników wyszukiwania, z pominięciem opisu procesu wyboru wartości do modelu, jest niewystarczający.

Aneks 4.
Przykładowy formularz do zbierania opinii pacjentów

Poniższe pytania mają charakter przykładowy i pomocniczy. Mogą zostać wykorzystane podczas zbierania informacji od pacjentów lub ich opiekunów, w zależności od specyfiki choroby, ocenianej technologii medycznej oraz problemu decyzyjnego. Nie ma konieczności udzielania odpowiedzi na wszystkie pytania.

Informacje te mają charakter uzupełniający względem danych pochodzących z innych źródeł, takich jak badania kliniczne, publikacje naukowe czy opinie ekspertów. Należy wskazać przede wszystkim te aspekty, które nie są dostatecznie odzwierciedlone w dostępnych dowodach naukowych.

Odpowiedzi powinny być zwięzłe, zaleca się, aby odpowiedź w każdej z sekcji nie przekraczała 1000 znaków razem ze spacjami (ok. pół strony A4).

Tabela 3. Przykładowy formularz do zbierania opinii pacjentów

Choroba z perspektywy pacjenta	• Proszę określić najbardziej **dotkliwe objawy** z punktu widzenia chorego – z czym wiąże się życie z chorobą, w tym wpływ choroby na otoczenie (rodzina, opiekunowie)? • Czy i jakie są **bariery** w dostępie do leczenia (np. problem z zakwalifikowaniem do programu lekowego z powodów formalnych)? • Jakie **leczenie jest obecnie dostępne** dla pacjentów? Czy jest satysfakcjonujące? **Miejsce na odpowiedź:**
Korzyść związana ze stosowaniem ocenianej interwencji	• Czy mają Państwo **doświadczenie z ocenianym lekiem**, np. w badaniach klinicznych, i jakie są te doświadczenia? • Jakie są **korzyści ze stosowania ocenianego leku** w porównaniu z dotychczas stosowanym leczeniem (np. oczekiwana/przewidywana skuteczność, dotyczące komfortu/jakości życia pacjenta i/lub opiekuna, wpływ na choroby towarzyszące, możliwość podjęcia pracy, edukacji i ról społecznych, sfera seksualna u dorosłych, możliwość zabawy u dzieci, plany życiowe, koszty ponoszone z budżetów domowych, usprawnienie organizacji leczenia, np. częstości wizyt, forma podawania leku – postać farmaceutyczna lub miejsce podania, inne aspekty)? • Jakie **efekty leczenia**, w szczególności te, które nie są mierzone w badaniach klinicznych, są istotne dla pacjentów? • Jaki **wpływ na otoczenie pacjenta** (rodzina, opiekunowie, dzieci/dorośli) może mieć oceniany lek? • Jakie są potencjalne **problemy/zagrożenia/utrudnienia** związane ze stosowaniem ocenianego leku (np. kwestie organizacyjne, dostęp do terapii, sposób podania leku, uciążliwe działania niepożądane, inne aspekty)? **Miejsce na odpowiedź:**

Potrzeby związane z organizacją opieki	• Jakie są **inne potrzeby poza samym lekiem** (np. terapie nielekowe, codzienne zaopatrzenie medyczne, dostępność lekarza, pielęgniarki, fizjoterapeuty, psychologa, dietetyka, kwestie transportu, dostępności do lekarza czy odległości do placówek medycznych realizujących leczenie)? **Miejsce na odpowiedź:**
Szczególne grupy pacjentów	• Czy są podgrupy pacjentów, które skorzystają najbardziej z ocenianego leku? • Czy są podgrupy pacjentów, które będą wykluczone z terapii (np. z powodu konstrukcji programu lekowego)? • Proszę o wskazanie szacowanej liczby chorych oraz źródeł danych (np. rejestrów, publikacji naukowych, danych NFZ, danych ośrodków klinicznych lub opinii ekspertów), na których opierają się te oszacowania. **Miejsce na odpowiedź:**
Inne kwestie	• Czy są inne istotne kwestie w kontekście ocenianej technologii medycznej, które nie zostały opisane powyżej? **Miejsce na odpowiedź:**

Aneks 5.
Objaśnienia użytych skrótów

- AMSTAR – skala oceny jakości przeglądów systematycznych i metaanaliz (ang. *a measurement tool to assess systematic reviews and meta-analysis*)
- AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (Agencja)
- ATC – klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna leków oraz innych środków i produktów wykorzystywanych w medycynie (ang. *Anatomical Therapeutic Chemical Classification System*)
- BIA – analiza wpływu na budżet (ang. *budget impact analysis*)
- CBA – analiza kosztów-korzyści (ang. *cost-benefit analysis*)
- CCA – analiza kosztów-konsekwencji (ang. *cost-consequence analysis*)
- CEA – analiza kosztów-efektywności (ang. *cost-effectiveness analysis*)
- CEAC – krzywa akceptowalności kosztowej efektywności (ang. *cost effectiveness acceptability curve*)
- CER – współczynnik efektywności kosztów (ang. *cost-effectiveness ratio*)
- CMA – analiza minimalizacji kosztów (ang. *cost-minimisation analysis*)
- Cochrane („Cochrane Handbook") – niezależna międzynarodowa organizacja non-profit, której celem jest ułatwienie podejmowania świadomych decyzji dotyczących leczenia poprzez m.in. tworzenie analiz zgodnie z zasadami medycyny opartej na dowodach (EBM); „Cochrane Handbook" – podręcznik opisujący metodologię tworzenia tych analiz
- CUA – analiza kosztów-użyteczności (ang. *cost-utility analysis*)
- CUR – współczynnik użyteczności kosztów (ang. *cost-utility ratio*)
- DCE – metoda wyboru dyskretnego (ang. *discrete choice experiment*)
- EBM – medycyna oparta na dowodach (ang. *evidence-based medicine*)
- EMA – Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency*)
- EMBASE – biomedyczno-farmakologiczna baza bibliograficzna wydawnictwa Elsevier (ang. *Excerpta Medica dataBASE*)
- EQ-5D (EQ-5D-3L, EQ-5D-5L) – kwestionariusze pomiaru jakości życia (ang. *EuroQol five dimensions questionnaire*)
- FDA – Amerykańska Agencja Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*)
- HSUV – wartości użyteczności stanów zdrowia (ang. *health states utility values*)
- HTA – ocena technologii medycznych (ang. *health technology assessment*)
- HUI – ang. *Health Utility Index*

- ICD-10, ICD-11 – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*)
- ICER – inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (*ang. incremental cost-effectiveness ratio*)
- ICUR – inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. *incremental cost-utility ratio*)
- INMB – dodatkowy efekt uzyskany dzięki zastosowaniu nowej terapii, wyrażony w jednostkach monetarnych, pomniejszony o dodatkowy koszt związany z zastosowaniem nowej terapii (ang. *incremental net monetary benefit*)
- ITC – porównanie pośrednie terapii (ang. *indirect treatment comparison*)
- ISPOR – ang. *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*
- IPD – dane na poziomie indywidualnych pacjentów/uczestników badania (ang. *Individual Patient Data*)
- ITT – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention-to-treat*)
- LY – lata życia (ang. *life years*)
- LYG – zyskane lata życia (ang. *life years gained*)
- MAIC – skorygowane porównanie pośrednie (ang. *matching-adjusted indirect comparison*)
- MCID – minimalna klinicznie istotna różnica (ang. *Minimal Clinically Important Difference*)
- MedDRA – klasyfikacja układów i narządów służąca do opisu działań niepożądanych produktów leczniczych (ang. *Medical Dictionary for Regulatory Activities*)
- MEDLINE – baza bibliograficzna utrzymywana przez *National Library of Medicine* (ang. *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*)
- ML-NMR – wielopoziomowa metaregresja sieciowa (ang. *Multilevel Network Meta-Regression*)
- NMA – metaanaliza sieciowa (ang. *Network Meta-Analysis*)
- PICOS – 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 oceniane będą skuteczność i bezpieczeństwo; S – rodzaj włączanych badań (ang. *patient/population, intervention, comparison, outcome, study*)
- PKB – produkt krajowy brutto
- PRISMA – schemat selekcji badań do przeglądów systematycznych literatury i metaanaliz (ang. *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*)
- PSUR – okresowy raport o bezpieczeństwie (ang. *Periodic Safety Update Report*)
- PTFE – Polskie Towarzystwo Farmakoekonomiczne

- QALY – rok życia skorygowany o jakość (ang. *quality-adjusted life year*)
- RCT – badanie kliniczne z randomizacją (ang. *randomized controlled trial*)
- RWD – dane pochodzące z badań prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. *real world data*)
- RWE – dowody pochodzące z badań prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. *Real World Evidence*)
- SF-6D – ang. *Short Form-6D*
- SG – metoda loterii (ang. *standard gamble*)
- SMDM – ang. *Society for Medical Decision Making*
- STC – symulowane porównanie leczenia (ang. *Simulated Treatment Comparison*)
- TTO – metoda handlowania czasem (ang. *time trade-off*)
- UE – Unia Europejska
- URPL – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
- VAS – wizualna skala analogowa (ang. *Visual Analogue Scale*)
- WHO (WHO *Uppsala Monitoring Centre*) – Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*), prowadząca centrum monitoringu bezpieczeństwa leków w Uppsali

Bibliografia

[1] Botwright S., Sittimart M., Chavarina K.K., i in. *Good Practices for Health Technology Assessment Guideline Development: A Report of the Health Technology Assessment International, HTAsiaLink, and ISPOR Special Task Force*. Value Health. 2025;28(1):1–15. doi:10.1016/j.jval.2024.09.001.

[2] Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2021/2282 z dnia 15 grudnia 2021 r. w sprawie oceny technologii medycznych i zmiany dyrektywy 2011/24/UE. Dz. Urz. UE L 458 z 22.12.2021, s. 1–32.

[3] World Health Organization. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*, 10th Revision. ICD-10 Version: 2019 [Internet]. Dostępne: https://icd.who.int/browse10/2019/en.

[4] World Health Organization. *ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics*. Wersja: 2026-01 [Internet]. Dostępne: https://icd.who.int/browse/2026-01/mms/en.

[5] Member State Coordination Group on Health Technology Assessment (HTACG). *Guidance on filling in the joint clinical assessment (JCA) dossier template – Medicinal products*. Wersja 1.0 z 8 października 2024 r. Przyjęto 28 listopada 2024 r. Dostępne: https://health.ec.europa.eu/document/download/3943ae6a-1bca-4afd-b05c-fd9a54a252d7_en?filename=hta_jca_mp_dossier-template_guidance_en.pdf.

[6] Narodowy Fundusz Zdrowia. *Wykaz świadczeń gwarantowanych* [Internet]. Dostępne: https://www.nfz.gov.pl/dla-pacjenta/informacje-o-swiadczeniach/wykaz-swiadczen-gwarantowanych/.

[7] Member State Coordination Group on Health Technology Assessment (HTACG). *Guidance on outcomes for joint clinical assessments*. 2024. Dostępne: https://health.ec.europa.eu/publications/guidance-outcomes-joint-clinical-assessments_en.

[8] Member State Coordination Group on Health Technology Assessment (HTACG). *Guidance on reporting requirements for multiplicity issues and subgroup, sensitivity and post hoc analyses in joint clinical assessments*. 2024. Dostępne: https://health.ec.europa.eu/publications/guidance-reporting-requirements-multiplicity-issues-and-subgroup-sensitivity-and-post-hoc-analyses_en.

[9] National Library of Medicine. *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Dostępne: https://clinicaltrials.gov/.

[10] European Medicines Agency. *EU Clinical Trials Register* [Internet]. Dostępne: https://www.clinicaltrialsregister.eu/.

[11] European Medicines Agency. *Clinical Trials Information System (CTIS): public portal* [Internet]. Dostępne: https://euclinicaltrials.eu/.

[12] European Medicines Agency. *Clinical Data Publication* [Internet]. Dostępne: https://clinicaldata.ema.europa.eu/.

[13] Heads of Medicines Agencies; European Medicines Agency. *HMA-EMA Catalogues of real-world data sources and studies* [Internet]. Dostępne: https://catalogues.ema.europa.eu/.

[14] PRISMA. *PRISMA statement* [Internet]. Dostępne: https://www.prisma-statement.org/.

[15] Member State Coordination Group on Health Technology Assessment (HTACG). *Guidance on the validity of clinical studies for joint clinical assessments*. Wersja 1.0 z 4 lipca 2024 r. Przyjęto 19 września 2024 r. Dostępne: https://health.ec.europa.eu/publications/guidance-validity-clinical-studies-joint-clinical-assessments_en.

[16] HTA Glossary. *HtaGlossary.net* [Internet]. Dostępne: http://htaglossary.net/HomePage.

[17] National Institute for Health and Care Excellence. *NICE real-world evidence framework*. ECD9. 23 czerwca 2022 r. Dostępne: https://www.nice.org.uk/corporate/ecd9.

[18] Scottish Medicines Consortium. *Position Statement on the Use of Real-World Evidence (RWE)*. Lipiec 2025 r. Dostępne: https://scottishmedicines.org.uk/media/9316/2025-07-28-smc-position-statment-on-rwe-v10.pdf.

[19] Haute Autorité de Santé. *Real-world studies for the assessment of medicinal products and medical devices.* Methodological guide. 2021. Dostępne: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3284524/en/real-world-studies-for-the-assessment-of-medicinal-products-and-medical-devices.

[20] Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG). *Concepts for the generation of routine practice data and their analysis for the benefit assessment of drugs according to §35a Social Code Book V (SGB V)*. Rapid report A19-43. 2020. Strona projektu: https://www.iqwig.de/en/projects/a19-43.html.

[21] Böhme S., Bauer R., Genet A., i in. *German Benefit Assessment – White Paper: Latest Methodological Requirements in the German Benefit Assessment*. Cross-Company Collaboration. 2025. Dostępne: https://efspi.org/wp-content/uploads/2025/05/GermanHTA_WhitePaper_2025.pdf.

[22] Higgins J.P.T., Thomas J., Chandler J., Cumpston M., Li T., Page M.J., Welch V.A., red. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.* Wersja 6.5, aktualizacja: sierpień 2024 r. Cochrane; 2024. Dostępne: https://www.cochrane.org/authors/handbooks-and-manuals/handbook.

[23] AMSTAR. *AMSTAR – Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews* [Internet]. Dostępne: https://www.amstar.ca/.

[24] Member State Coordination Group on Health Technology Assessment (HTACG). *Practical Guideline for Quantitative Evidence Synthesis: Direct and Indirect Comparisons*. Przyjęto 8 marca 2024 r. Dostępne: https://health.ec.europa.eu/publications/practical-guideline-quantitative-evidence-synthesis-direct-and-indirect-comparisons_en.

[25] Ustawa z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne. Tekst jednolity: Dz.U. z 2026 r. poz. 612, z późn. zm.

[26] Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto. Tekst jednolity: Dz.U. z 2021 r. poz. 151.

[27] York Health Economics Consortium. *Net monetary benefit* [Internet]. W: *Glossary of health economic terms*. Dostępne: https://www.yhec.co.uk/glossary-term/net-monetary-benefit/.

[28] York Health Economics Consortium. *Net health benefit* [Internet]. W: *Glossary of health economic terms*. Dostępne: https://www.yhec.co.uk/glossary-term/net-health-benefit/.

[29] Roberts M., Russell L.B., Paltiel A.D., i in. *Conceptualizing a model: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force–2*. Value Health. 2012;15(6):804–811. doi:10.1016/j.jval.2012.06.016.

[30] Karnon J., Stahl J., Brennan A., i in. *Modeling using discrete event simulation: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force–4*. Value Health. 2012;15(6):821–827. doi:10.1016/j.jval.2012.04.013.

[31] Siebert U., Alagoz O., Bayoumi A.M., i in. *State-transition modeling: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force–3*. Value Health. 2012;15(6):812–820. doi:10.1016/j.jval.2012.06.014.

[32] Marshall D.A., Burgos-Liz L., IJzerman M.J., i in. *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(1):5–16. doi:10.1016/j.jval.2014.12.001.

[33] Caro J.J., Briggs A.H., Siebert U., i in. *Modeling good research practices – overview: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force–1*. Value Health. 2012;15(6):796–803. doi:10.1016/j.jval.2012.06.012.

[34] Eddy D.M., Hollingworth W., Caro J.J., i in. *Model transparency and validation: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force–7*. Value Health. 2012;15(6):843–850. doi:10.1016/j.jval.2012.04.012.

[35] Philips Z., Ginnelly L., Sculpher M., i in. *Review of guidelines for good practice in decision-analytic modelling in health technology assessment*. Health Technol Assess. 2004;8(36):iii–iv, ix–xi, 1–158. doi:10.3310/hta8360.

[36] Claxton K., Paulden M., Gravelle H., Brouwer W., Culyer A.J. *Discounting and decision making in the economic evaluation of health-care technologies*. Health Econ. 2011;20(1):2–15. doi:10.1002/hec.1612.

[37] Eckermann S., Briggs A., Willan A.R. *Health technology assessment in the cost-disutility plane*. Med Decis Making. 2008;28(2):172–181. doi:10.1177/0272989X07312474.

[38] O'Brien B.J., Briggs A.H. *Analysis of uncertainty in health care cost-effectiveness studies: an introduction to statistical issues and methods*. Stat Methods Med Res. 2002;11(6):455–468. doi:10.1191/0962280202sm304ra.

[39] Glick H.A. *Economic Evaluation in Clinical Trials: Chapter 9 – Confidence intervals for CER, CI for NMB, and acceptability curves* [materiał internetowy]. Aktualizacja: 21 lipca 2015 r.

[40] Glick H., Doshi J. *Evaluating sampling uncertainty in cost-effectiveness analysis: statistical considerations in economic evaluations* [materiał konferencyjny]. ISPOR 16th Annual International Meeting; Maj 2011 r.

[41] Hofmann B. *Toward a procedure for integrating moral issues in health technology assessment*. Int J Technol Assess Health Care. 2005;21(3):312–318. doi:10.1017/S0266462305050415.

[42] Heintz E., Lintamo L., Hultcrantz M., Jacobson S., Levi R., Munthe C., Tranæus S., Östlund P., Sandman L. *Framework for systematic identification of ethical aspects of healthcare technologies: the SBU approach*. Int J Technol Assess Health Care. 2015;31(3):124–130. doi:10.1017/S0266462315000264.

[43] Benkhalti M., Espinoza M., Cookson R., Welch V., Tugwell P., Dagenais P. *Development of a checklist to guide equity considerations in health technology assessment*.
Int J Technol Assess Health Care. 2021;37(1):e17. doi:10.1017/S0266462320002275.

[44] Organisation for Economic Co-operation and Development. *Explanatory memorandum on the updated OECD definition of an AI system*. OECD Artificial Intelligence Papers, No. 8. Paris: OECD Publishing; 2024. doi:10.1787/623da898-en.

[45] Golicki D., Jakubczyk M., Niewada M., Wrona W., Busschbach J.J. *Valuation of EQ-5D health states in Poland: first TTO-based social value set in Central and Eastern Europe*. Value Health. 2010;13(2):289–297.

[46] Golicki D., Jakubczyk M., Graczyk K., Niewada M. *Valuation of EQ-5D-5L health states in Poland: the first EQ-VT-based study in Central and Eastern Europe*. Pharmacoeconomics. 2019;37(9):1165–1176. doi:10.1007/s40273-019-00811-7.

[47] Golicki D., Niewada M. *General population reference values for 3-level EQ-5D (EQ-5D-3L) questionnaire in Poland*. Pol Arch Med Wewn. 2015;125(1–2):18–26. doi:10.20452/pamw.2638.

[48] Golicki D. *General population reference values for the EQ-5D-5L index in Poland: estimations using a Polish directly measured value set*. Pol Arch Intern Med. 2021;131(5):484–486. doi:10.20452/pamw.15943.