



graf. Natalia Gościński

Analizy oceny technologii medycznych jako podstawa podejmowania decyzji zdrowotnych w polityce, zarządzaniu w ochronie zdrowia i w praktyce klinicznej

Wieża statystyki

W kilku najbliższych numerach *Menedżera Zdrowia* przyjrzymy się różnym typom analiz farmakoekonomicznych. Celem tego cyklu będzie wskazanie, jak umiejętnie krytycznie czytać analizy, oceniać ich wiarygodność, jakość metodologiczną i właściwie interpretować wnioski. Wiedza ta jest niezbędna nie tylko klinicytom, ale także pacjentom, menedżerom oraz decydom ochrony zdrowia.

AOTM przygotowała wytyczne dotyczące wykonywania analiz oceny technologii medycznych. Mają one służyć zarówno ich twórcom, jak i osobom, które z nich korzystają, a ponadto uporządkować polską scenę opracowywania oraz oceny analiz HTA.

Wysoka poprzeczka

Analizy wymagane przy składaniu wniosków refundacyjnych, wniosków o finansowanie procedur oraz programów zdrowotnych mają być zgodne z wytycznymi, a te stawiają bardzo wysoko poprzeczkę autorom analiz oceny technologii medycznych oraz przeglądów systematycznych. Takie wytyczne pozwolą na ocenę wiarygodności oraz odrzucanie analiz zmanipulowanych i o niskiej wiarygodności, a także na rozwój tej dziedziny nauki w naszym kraju.

Pierwszym etapem wykonywania opracowań ocen technologii medycznych jest analiza efektywności klinicznej, przeprowadzona na podstawie systematycznego przeglądu literatury. Dopiero kolejny element to analiza ekonomiczna. Przegląd systematyczny jest więc *conditio sine qua non* nie tylko HTA, ale także polityki zdrowotnej i praktyki klinicznej. Dlatego w pierwszym artykule pragniemy się zająć przeglądem systematycznym.

Przegląd systematyczny

to jakościowy przegląd wszystkich badań o wysokiej jakości metodycznej, spełniających kryteria włączenia, dotyczących tego samego pytania klinicznego z użyciem odpowiednich metod zmniejszających błąd systematyczny.

Po co robi się przeglądy?

Decydenci, personel medyczny i naukowcy zalewani są wieloma informacjami. Potrzebują zatem narzędzi, umożliwiających wybranie tych, które są najbardziej istotne. Niejednokrotnie przejrzenie i przeczytanie ważnych artykułów medycznych wymagałoby od decydenta poświęcenia mnóstwa czasu przed podjęciem decyzji. W tej sytuacji pojawiła się potrzeba opracowywania dokumentów, które w syntetycznej formie przedstawiałyby wiedzę na dany temat. Takimi dokumentami są przeglądy systematyczne, pozwalające efektywnie integrować informacje i dostarczać dane do racjonalnego podejmowania decyzji. Dzięki przeglądom można również ustalić, czy wnioski płynące z poszczególnych badań naukowych są wewnętrznie spójne i mogą być generalizowane na populację. Metaanalizy oparte na przeglądach systematycznych mogą zwłaszcza zwiększyć

siłę i precyzję szacunków dotyczących efektów zdrowotnych. Metody stosowane we wspomnianych przeglądach zmniejszają błąd systematyczny i zwiększają wiarygodność oraz dokładność wniosków.

Warto podkreślić, że przeglądy są wydajną techniką naukową. Mogą bowiem uchronić przed prowadzeniem badań na polach już badanych, skrócić czas między odkryciem a implementacją kliniczną leczenia albo metody diagnostycznej. Uogólnianie wniosków płynących z badań może być uprawomocnione dzięki przeglądowi systematycznemu, gdyż różnorodność doniesień dostarcza kontekstu interpretacyjnego. Zwiększają siłę zaleceń, wytycznych czy wniosków – są zwane nawet *wieżą mocy statystycznej, która pozwala badaczom wznieść się ponad przysłaniające krajobraz dowody i zobaczyć go z góry, zaznaczając na mapie przyszłe kierunki działania* [1].

Jak rozpoznać, czy przegląd systematyczny jest poprawny?

Nazwanie przeglądu *systematycznym* oznacza podjęcie odpowiednich działań zmierzających do minimalizacji błędów. Błąd systematyczny może mieć różne pochodzenie, co widać w odpowiednich modelach. Najczęściej pojawiają się błędy wynikające z doboru badań włączonych do przeglądu (błąd selekcji) oraz ze sposobu przeprowadzenia przeglądu (błędy detekcji i przeprowadzenia).

Przeglądy systematyczne, tak jak każde badania naukowe, różnią się jakością metodologiczną; zatem interesariusze ochrony zdrowia (w tym decydenci różnych szczebli) powinni dążyć do ograniczania źródeł informacji do najbardziej wiarygodnie przeprowadzonych. Kilka prostych narzędzi pozwala odróżnić przegląd systematyczny od przeglądu niesystematycznego czy błędnie przeprowadzonego oraz oceniać jego jakość i wiarygodność.

W ocenie wiarygodności przeglądu systematycznego pomocne są tzw. kryteria Cooka (patrz ramka: *kryteria Cooka*). Prawidłowo wykonany przegląd systematyczny musi spełniać 4 z 5 kryteriów.

Kryterium 1. Sprecyzowane pytanie badawcze

Dobrze sformułowane pytanie badawcze składa się z 4 sekcji (wg schematu PICO – *population, intervention, comparison, outcome*):

- zdefiniowania populacji docelowej (wiek, płeć, jaka choroba(y), jak zdefiniowana, jak i przez kogo postawiona diagnoza, inne schorzenia, które wykluczają się),

- przyjęcia szczegółowych kryteriów dotyczących interwencji – badanej i porównywanej dawki, drogi podania, osoby wykonującej interwencję itp.,
- wyboru interwencji porównywanej z badaną (*placebo*, interwencja aktywna). Interwencją porównywaną powinna być praktyka kliniczna. Możliwe jest dokonywanie przeglądów opartych na porównaniach pośrednich, jeśli jednak istnieją odpowiednie badania naukowe, wskazane jest przeprowadzenie porównań bezpośrednich (*head-to-head*),
- określenia punktów końcowych – efektów zdrowotnych interwencji. Najważniejsze punkty końcowe to zgon, zachorowanie lub wyleczenie, jakość życia, zdarzenia niepożądane. To one powinny być oceniane w przeglądzie. Jeśli nie ma danych dotyczących tych punktów, możliwe jest ocenienie mniej klinicznie znaczących wyników (surogatów), jednak powinien być przedstawiony związek między użytym surogatem a znaczącym punktem końcowym.

Punktem krytycznym jest ten punkt końcowy, dla którego wyniki wpływają na wnioski z przeglądu systematycznego i mają znaczenie przy podejmowaniu decyzji zdrowotnych.

Kryterium 2. Przedstawiona strategia wyszukiwania

Powinna ona zawierać elementy pytania badawczego – dlatego strategia oparta jest na podobnym schemacie (PICOS–S *study*, tj. rodzaj badań). Strategie zapisuje się w protokole informującym o przeszukanym źródle



Tab. 1. Elektroniczne bazy danych

1	bazy zawierające przeglądy systematyczne	Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)
2	podstawowe bazy	Medline EMBASE BioMed Central
3	bazy tematyczne	CancerLit Psychological Abstracts (PsycINFO)
4	inne	BIOSIS Previews Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL) The British Nursing Index (BNI) ISI Citation Indexes HSTAT EPAR Health Canada Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb The Uppsala Monitoring Centre Thompson Micromedex InqentaConnect Zetoc LILACS

Tab. 2. Skala Jadad [3]

Pytanie	Odpowiedź tak/nie	Punkcja	Komentarz oceniającego
Czy badanie opisano jako randomizowane?			
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?			
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?			
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?			
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?			
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?			
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?			
Suma			

Kryteria Cooka

1. Sprecyzowane pytanie badawcze.
2. Przedstawiona strategia wyszukiwania.
3. Predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia dla pierwotnych badań klinicznych.
4. Krytyczna analiza wiarygodności włączonych badań klinicznych: ocena mocnych i słabych stron zastosowanej metodyki.
5. Ilościowa i/lub jakościowa analiza wyników homogennych badań klinicznych i prawidłowo wyciągnięte wnioski.

dłach, operatorach logicznych, dacie przeszukiwania, narzuconych limitach (przedział czasowy itp.). Strategia przeszukiwania musi spełniać kilka warunków. Powinna być *czuła* (wyszukuje wszystkie dostępne badania), odpowiednio swoista (wyszukane badania dotyczą interesującego nas problemu) i redukować błąd systematyczny. Należy zwrócić uwagę, że przeglądane są różnorodne źródła danych. Najważniejsze z nich są bazy elektroniczne (tab. 1.). Inne metody zbierania danych to przeglądanie referencji odnalezionych badań, rejestrów badań klinicznych, streszczeń z konferencji, konsultacje ekspertów itp.

Kryterium 3. Określone *a priori* kryteria włączenia i wykluczenia badań

Na podstawie przygotowanych kryteriów przeprowadza się selekcję badań (na podstawie streszczeń, w następnym etapie – pełnych tekstów). Badania, które mają zostać włączone, opisuje się w tabeli. Selekcji musi dokonać co najmniej 2 niezależnych analityków.

Proces włączenia lub wykluczenia badania można przeprowadzić na podstawie schematu blokowego (diagramu) [2], unikając w ten sposób błędnej kwalifikacji.

Kryterium 4. Krytyczna analiza (ang. *critical appraisal*) wiarygodności włączonych badań klinicznych, ocena ich mocnych i słabych stron względem metodyki

Oceniana powinna być metodyka przeprowadzenia badań, względna stałość wyników (badanie z wyraźnymi innymi wynikami wymaga wnikliwej analizy metodyki), potencjalne zagrożenie wiarygodności wyników badań.

Wiarygodność badań w przeglądach systematycznych ocenia się najczęściej w prostej 5-punktowej skali Jadad (tab. 2.) [3].

Kryterium 5. Analiza kompilująca homogenne badania i wnioski

Możliwa jest synteza jakościowa i ilościowa wyników poszczególnych badań. W wypadku syntezy jakościowej konieczna jest krótka charakterystyka każdego badania (wielkość populacji, okres obserwacji itd.), a następnie tabelaryczne zestawienie wyników dla każdego punktu końcowego, umożliwiające ich prześledzenie. Jeśli wyniki badań znacznie się różnią, niezbędna się staje wnikliwa analiza i odnalezienie przyczyn tego zjawiska.

Termin *przeгляд systematyczny* odnosi się do całego procesu zbierania, przeglądania i prezentowania wszystkich dowodów naukowych; termin *metaanaliza* odnosi się natomiast do technik statystycznych, które umożliwiają ekstrakcję i łączenie danych, by otrzymać skumulowany wynik. Przegląd systematyczny może zawierać statystyczną kombinację wyników, czyli metaanalizę, ale nie musi.

Synteza ilościowa, czyli metaanaliza, obejmuje najpierw ocenę heterogeniczności badań (model efektów losowych, analiza podgrup i metaregresji, analiza wrażliwości). Szczegółowo metaanalizą zajmujemy się w następnym numerze *Menedżera Zdrowia*.

Termin *przegląd systematyczny* odnosi się do całego procesu zbierania, przeglądania i prezentowania wszystkich dowodów naukowych; termin *metaanaliza* odnosi się natomiast do technik statystycznych, które umożliwiają ekstrakcję i łączenie danych, by otrzymać skumulowany wynik.

Przegląd systematyczny może zawierać statystyczną kombinację wyników, czyli metaanalizę, ale nie musi.

Czy konieczne jest korzystanie z wielu różnorodnych źródeł danych?

Zadaniem przeglądu systematycznego jest przeszkanie wszystkich istotnych źródeł informacji. Które

z nich należy więc uznać za istotne? Jak wpływa na wnioski płynące z przeglądu przeszukiwanie trudno dostępnych źródeł informacji naukowych, takich jak badania nieopublikowane, materiały konferencyjne, badania w wielu językach?

Według Egera i wsp. [4], znaczenie badań, które są trudno dostępne w literaturze medycznej, różni się w zależności od dziedziny. Szczególnie dużo badań niepublikowanych jest np. w onkologii, zaś nieindeksowanych w *Medline* lub publikowanych w językach innych niż angielski np. w psychiatrii, reumatologii i ortopedii. Trudne jest też zlokalizowanie badań dotyczących metod medycyny niekonwencjonalnej.

Badania niepublikowane donoszą zazwyczaj o mniejszym efekcie terapeutycznym badanej procedury, a publikowane w językach innych niż angielski – o większym. Badania trudno dostępne (niepublikowane, nieanglojęzyczne) są często mniejsze i o mniejszej wartości metodologicznej (gorszej jakości) niż łatwo dostępne i publikowane po angielsku. W badaniach *open-label*

Tab. 3. Fazy decyzji opartej na przeglądzie systematycznym [5]

1	świadomość istnienia przeglądów systematycznych
2	znajomość zalet i wad posługiwania się przeglądami systematycznymi
3	identyfikacja indywidualnego przeglądu
4	krytyczna ocena
5	włączenie wyników przeglądu w proces decyzyjny
6	ocena i implementacja decyzji opartej na przeglądzie systematycznym

Tab. 4. Czynniki wpływające na decyzje oparte na przeglądach systematycznych [6]

źródło informacji	media znajomi grupy wsparcia organizacje zawodowe
jasny tekst	struktura, treść, szata graficzna wiarygodność użyteczność siła przesłania
osobiste przekonania, wartości	świadomość roli decydenta (polityk czy klient) zaplecze socjoekonomiczne dotychczasowa edukacja i doświadczenie powiązania polityczne chęć przyjęcia innowacji chęć zaakceptowania niepewności chęć udziału w decyzjach aspekty etyczne decyzji pierwotna hipoteza
kontekst	rola decydenta (polityk czy klient) kultura lobbing organizacji i grup interesu terminy (czas) ograniczenia administracyjne, finansowe, polityczne

(bez zaślepienia) istnieje tendencja do wykazywania większych efektów zdrowotnych. Wyłączenie ich z metaanaliz prowadziło do otrzymania znacząco różnych wyników świadczących o mniejszej skuteczności technologii. *Efekt małych badań* (dokonywanych na małych populacjach) nazywa się widoczny w metaanalizie wpływ ich włączenia jako zwiększenie asymetrii wykresu *funnel plot* (większa skuteczność metody badanej). Natomiast włączenie badań niepublikowanych zwiększa symetrię wykresu. Przeglądy systematyczne bazujące wyłącznie na literaturze angielskojęzycznej mają

Na ten proces oddziałuje wiele czynników (tab. 4.) [6]. Niektóre z nich mogą stanowić bariery, które uniemożliwią lub utrudnią posługiwanie się przeglądanymi systematycznymi. Znajomość barier jest pierwszym i niezbędnym warunkiem ich przezwyciężenia.

Jedną z ważniejszych jest to, że w wypadku interesariuszy ochrony zdrowia informacja musi być pomocna w rozwiązaniu ich problemów (bardziej skomplikowanych, w kontekście lokalnych okoliczności). Naukowcy koncentrują się na mierzalnych wynikach zdrowotnych. Badania naukowe często nie dostarczają danych koszty

„ W sytuacjach, gdy źródła danych (doniesienia kliniczne) są nieliczne, dokładna ocena jakości badań powinna być ważniejsza niż szerokie przeszukiwanie literatury i dokonywanie tłumaczeń z wielu języków ”

zwykle podobne wyniki do tych, które nie mają ograniczeń językowych. Wszystkie te wnioski umożliwiły Egerowi i jego zespołowi sformułowanie tezy, że badania trudno dostępne, często o niskiej jakości metodologicznej, włączone do przeglądu, raczej nie zapobiegają błędowi systematycznemu, lecz mogą go wprowadzić. W sytuacjach, gdy źródła danych (doniesienia kliniczne) są nieliczne, dokładna ocena jakości badań powinna być ważniejsza niż szerokie przeszukiwanie literatury i dokonywanie tłumaczeń z wielu języków.

Jak podejmować decyzje na podstawie przeglądów systematycznych?

Sformułowano 6 faz podejmowania decyzji opartej na przeglądach systematycznych. Dotyczy to wszystkich decyzji, od politycznych poprzez menedżerskie, a na decyzjach klientów służby zdrowia skończywszy (obrazuje je tab. 3.).

wych. Część z tych trudności może być pokonana, jeśli do pracy nad badaniami pierwotnymi zaangażuje się przedstawiciele różnych grup interesariuszy (np. do badań nad bólem nowotworowym włączy się pacjentów, członków ich rodzin i klinicystów). Ponadto duże znaczenie mają wybrane kryteria włączenia i wyłączenia do przeglądu, aby odpowiadały populacji, dla której ma być podejmowana decyzja zdrowotna. Dobrym kierunkiem jest podjęta przez *Cochrane Consumer Network* inicjatywa sporządzania streszczeń przeglądów językiem pozbawionym żargonu medycznego, aby stały się one źródłem informacji dla szerszego grona odbiorców. Jednak trzeba pamiętać, że przezwyciężenie barier w stosowaniu przeglądów systematycznych nie sprawi, że będą one obowiązkowym i wystarczającym składnikiem decyzji w służbie zdrowia.

Dorota Łucja Jarczewska, HTA Consulting
Przemysław Ryś, wiceprezes HTA Consulting
Robert Plisko, prezes HTA Consulting
Magdalena Blicharz, dyrektor HR HTA Consulting

Piśmiennictwo

1. Mulrow CD. Systematic reviews: rationale for systematic reviews. *BMJ* 1994; 309: 597-599.
2. Schemat QUOROM wg Moher D, Cook DJ, Eastwood S, et al. *Cet* 1999; 354 (9193): 1896-900 lub jak zaproponowany w Green S, Higgins J (eds). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. The Cochrane Collaboration 2002.
3. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomised controlled trials: is blinding necessary? *Contol Clin Trials* 1996; 17 (1).
4. Egger M, Jüni P, Bartlett C, Holenstein F, Sterne J. How important are comprehensive literature searches and the assessment of trial quality in systematic reviews? Empirical study. *Health Technol Assess* 2003; 7 (1).
5. Bero LA, Jadad A. How consumers and policymakers can use systematic reviews for decision making. *Ann Intern Med* 1997; 127 (1): 37-42.
6. Weiss C. Ideology, interests, and information: the basis of policy positions. In: Callahan D, Jennings B (eds). *Ethics, The Social Sciences, and Policy Analysis*. New York: Plenum; 1983: 213-245.