

# Doporučené postupy České farmakoeconomické společnosti (ČFES) pro zdravotně-ekonomická hodnocení v ČR



Pracovní skupina pro tvorbu doporučených postupů ČFES

Říjen 2016

## OBSAH

SEZNAM POUŽITÝCH POJMŮ A ZKRATEK . . . . .	3
ÚVOD/PREAMBULE . . . . .	4
<b>KAPITOLA I: ANALÝZA NÁKLADOVÉ EFEKTIVITY. . . . .</b>	<b>4</b>
I.1 PŘEDMĚT A CÍL ZDRAVOTNĚ-EKONOMICKÉHO HODNOCENÍ . . . . .	4
I.2 TYP ANALÝZY A ZDŮVODNĚNÍ METODIKY HODNOCENÍ. . . . .	4
I.3 PERSPEKTIVA HODNOCENÍ . . . . .	5
I.4 DEFINICE CÍLOVÉ POPULACE. . . . .	5
I.5 POPIS A VÝBĚR KOMPARÁTORU . . . . .	5
I.6 ČASOVÝ HORIZONT. . . . .	6
I.7 VÝSLEDKY HODNOCENÉ A SROVNÁVANÉ INTERVENCE. . . . .	6
I.7.1 VÝBĚR A ANALÝZA KLINICKÉ EVIDENCE . . . . .	6
I.7.2 ÚČINNOST . . . . .	6
I.7.3 BEZPEČNOST . . . . .	7
I.7.4 METODIKA ZPRACOVÁNÍ DAT . . . . .	7
I.7.4.1 Systematické review literatury . . . . .	7
I.7.4.2 Analýza přežití . . . . .	8
I.7.4.3 Nepřímé srovnání. . . . .	8
I.8 KVALITA ŽIVOTA . . . . .	9
I.8.1 METODY MĚŘENÍ KVALITY ŽIVOTA. . . . .	10
I.8.1.1 Přímé metody měření. . . . .	10
I.8.1.2 Nepřímé metody měření . . . . .	10
I.8.1.3 Obecné dotazníky kvality života . . . . .	11
I.8.1.4 Dotazníky kvality života specifické pro onemocnění . . . . .	11
I.8.2 POUŽITÍ A LIMITACE . . . . .	11
I.9 NÁKLADY . . . . .	11
I.9.1 IDENTIFIKACE NÁKLADŮ . . . . .	12
I.9.2 MĚŘENÍ ČERPÁNÍ ZDROJŮ . . . . .	12
I.9.3 VYHODNOCOVÁNÍ NÁKLADŮ . . . . .	12
I.9.3.1 Přímé náklady . . . . .	12
I.9.3.2 Nepřímé náklady . . . . .	12
I.9.4 INFLACE . . . . .	13
I.10 EKONOMICKÉ MODELY . . . . .	13
I.10.1 MARKOVY KOHORTOVÉ MODELY. . . . .	14
I.11 DISKONTACE. . . . .	15
I.12 VÝSLEDKY ZDRAVOTNĚ-EKONOMICKÉHO HODNOCENÍ . . . . .	15
I.12.1 PREZENTACE VÝSLEDKŮ/TRANSPARENCE . . . . .	15
I.12.2 ZÁKLADNÍ SCÉNÁŘ INCREMENTAL COST-EFFECTIVENESS RATIO/KVADRANTY . . . . .	16
I.12.2.1 INCREMENTAL COST-EFFECTIVENESS RATIO. . . . .	16
I.12.2.2 Cost-effectiveness plane – kvadranty . . . . .	16
I.12.3 NÁKLADOVĚ EFEKTIVNÍ INTERVENCE – SHRNUTÍ . . . . .	16
I.12.4 LEVÝ DOLNÍ KVADRANT . . . . .	17
I.12.5 NET MONETARY A HEALTH BENEFIT . . . . .	17
I.13 VALIDITA A PŘESNOST VÝSLEDKŮ . . . . .	17
I.13.1 PRAVDĚPODOBNOSTNÍ ANALÝZA SENZITIVITY . . . . .	17
I.13.2 JEDNOCESTNÁ ANALÝZA SENZITIVITY . . . . .	18
I.13.3 VÍCECESTNÁ ANALÝZA SENZITIVITY . . . . .	18
I.13.4 ANALÝZA SCÉNÁŘŮ . . . . .	18
I.13.5 VALIDACE VÝSLEDKŮ. . . . .	18
I.14 PŘENOSITELNOST ZDRAVOTNĚ-EKONOMICKÉHO HODNOCENÍ . . . . .	18

<b>KAPITOLA II: ANALÝZA DOPADU NA ROZPOČET</b> .....	<b>19</b>
II.1 PŘEDMĚT A CÍL EKONOMICKÉHO HODNOCENÍ	19
II.2 PERSPEKTIVA HODNOCENÍ	19
II.3 DEFINICE CÍLOVÉ POPULACE	19
II.4 POPIS INTERVENCE/TECHNOLOGIE	19
II.5 POPIS A VÝBĚR KOMPARÁTORU	19
II.6 ČASOVÝ HORIZONT	20
II.7 NÁKLADY	20
II.8 MODEL DOPADU NA ROZPOČET	20
II.9 VÝSLEDKY	20
II.9.1 PREZENTACE VÝSLEDKU	20
II.9.2 VALIDITA VÝSLEDKU	21
II.10 TRANSPARENTNOST	21
II.11 PŘÍLOHA	21
<b>KAPITOLA III: ZDRAVOTNĚ-EKONOMICKÉ HODNOCENÍ V ŠIRŠÍM KONTEXTU</b> .....	<b>22</b>
II.1 HRANICE OCHOTY PLATIT	22
II.2 DALŠÍ KRITÉRIA PŘI VYHODNOCENÍ VÝSLEDKŮ ZDRAVOTNĚ-EKONOMICKÝCH ANALÝZ	22
II.2.1 VZÁCNOST ONEMOCNĚNÍ	23
II.2.2 NENAPLNĚNÁ POTŘEBA LÉČBY	23
II.2.3 SOCIÁLNÍ DŮSLEDKY ONEMOCNĚNÍ A DOPAD NA RODINU A PEČOVATELE	23
II.2.4 DALŠÍ KRITÉRIA	23
<b>KAPITOLA IV: VYBRANÉ LITERÁRNÍ ZDROJE</b> .....	<b>24</b>

## SEZNAM POUŽITÝCH POJMŮ A ZKRATEK

AIMS	Arthritis Impact Measurement Scale	ICER	poměr inkrementálních přínosů a nákladů, incremental cost-effectiveness ratio
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index	ICUR	incremental cost-utility ratio
BIA	analýza dopadu na rozpočet, budget impact analysis	IPD	individuální údaje pacientů, individual patient data
C	náklad, cost	ITC	nepřímé srovnání, indirect comparison
CBA	analýza nákladů a přínosů, cost-benefit analysis	LYG	rok získaného života, life-year gained
CCA	analýza nákladů a dopadů, cost-consequence analysis	MAIC	matching adjusted indirect comparison
CEA	analýza nákladové efektivity, cost-effectiveness analysis	MTC	smíšené srovnání, mixed treatment comparison
CEAC	křivka nákladové efektivity, cost-effectiveness acceptability curve	MWSA	vícecestná analýza senzitivity, multi way sensitivity analysis
CEP	graf nákladů a přínosů, cost-effectiveness plane	NHB	net health benefit
CMA	analýza minimalizace nákladů, cost-minimization analysis	NMA	network metaanalýza
COI	náklady vynakládané na nemoc, cost-of-illness	NMB	net monetary benefit
CUA	analýza užitečnosti nákladů, cost-utility analysis	NNT	počet nutný k léčbě, number needed to treat
DES	discrete event simulation model	OS	celkové přežití, overall survival
DLQI	Dermatology Life Quality Index	OWSA	jednocestná analýza senzitivity, one way sensitivity analysis
DSQLS	Diabetes Specific Quality of Life Scale	PFS	přežití bez progresu, progression-free survival
E	přínos, effectiveness	PSA	pravděpodobnostní analýza senzitivity
EDSS	Expanded Disability Status Scale	QALY	rok života v plném zdraví, quality-adjusted life-year
FCA	friction cost approach	QoL	kvalita života, quality of life
HAQ	Health Assessment Questionnaire	SG	Standard Gamble
HCA	human capital approach	STC	simulované srovnání, simulated treatment comparison
HE	zdravotně-ekonomický	TTO	Time Trade-Off
HRQoL	kvalita života podmíněná zdravím, health-related quality of life	VAS	vizuální analogová stupnice, Visual Analogue Scale
HTA	hodnocení zdravotnických technologií, health technology assessment	VBP	value-based pricing
		WTP, $\lambda$	hranice ochoty platit, willingness to pay threshold

## ÚVOD/PREAMBULE

Zdravotně-ekonomické hodnocení slouží k nalézání objektivních parametrů, které vyjadřují hodnotu medicínských technologií. K medicínským technologiím patří léčiva, zdravotnické přístroje a pomůcky, diagnostické a terapeutické postupy a také preventivní přístupy (například screening nebo očkování).

Hodnotou (value) rozumíme metodicky správné a úplné vyjádření přínosů medicínské technologie ve vztahu k nákladům, které jsou v souvislosti s touto technologií vynaloženy v definovaném časovém horizontu z pohledu zvolené perspektivy.

V užším slova smyslu ekonomické analýzy typu analýzy nákladové efektivity říkají, kolik peněz je zapotřebí pro získání určitého **přínosu (outcome)** při použití zkoumané zdravotnické technologie (např. kolik stojí získání jednoho roku **života v plném zdraví**), a tyto údaje bývají zapotřebí při rozhodování o racionálním vynakládání finančních prostředků z definovaného rozpočtu, např. z veřejného zdravotního pojištění.

Zdravotně-ekonomické hodnocení je integrální součástí metodiky a systému hodnocení zdravotnických technologií (HTA; health technology assessment). Tento koncept, který je v celé řadě zemí úspěšně aplikován na široké spektrum medicínských technologií, je širší než prosté zdravotně-ekonomické hodnocení, z definice zahrnuje celospolečenskou perspektivu a hodnotí mj. i etické, organizační a právní aspekty.

K datu vydání této směrnice se farmakoekonomické metody používají v České republice v rámci procesu stanovování úhrady léčivých přípravků a potravin pro zvláštní lékařské účely. Principy jsou zakotveny v zákoně o veřejném zdravotním pojištění (48/1997 Sb.), v jeho prováděcích předpisech a příslušných metodikách Státního ústavu pro kontrolu léčiv.

Toto doporučení slouží jako obecné rámcové doporučení, které definuje základní standard zdravotně-ekonomického hodnocení. Autoři hodnotící technologii či technologie se samozřejmě mohou v rámci konkrétních analýz od doporučení odchýlit. Pokud však při tvorbě zdravotně-ekonomického hodnocení bude postupováno jiným způsobem, měl by autor uvést zdůvodnění volby odlišného postupu.

Tato doporučení by měla být chápána a interpretována v kontextu legislativy České republiky, stejně jako doporučení mezinárodních institucí, které jsou Českou farmakoekonomickou společností respektovány, například ISPOR, EUNETHTA nebo HTAi.

## KAPITOLA I: ANALÝZA NÁKLADOVÉ EFEKTIVITY

### I.1 PŘEDMĚT A CÍL ZDRAVOTNĚ-EKONOMICKÉHO HODNOCENÍ

Účel a cíl zdravotně-ekonomického hodnocení by měl být jednoznačně definován v úvodu analýzy. Autoři by měli uvést, zda je analýza provedena z důvodu žádosti o zařazení do systému hrazené péče, nebo zda je účel provedené analýzy odlišný (např. vědecko-výzkumná publikace). Na počátku hodnocení by mělo být zcela jednoznačně definováno, pro jakou indikaci/cílovou skupinu pacientů je určena analýza, v rámci níž jsou zdravotně-ekonomická hodnocení prováděna.

### I.2 TYP ANALÝZY A ZDŮVODNĚNÍ METODIKY HODNOCENÍ

*Preferovaným typem analýzy je CUA, u které jsou přínosy vyjádřeny ve formě QALY. Jestliže je užití CUA nevhodné/není z objektivních důvodů možné, lze využít CEA s přínosem vyjádřeným ve formě LYG (nebo s jiným relevantním parametrem). CEA může CUA i doplňovat.*

Metodika analýzy/hodnocení musí být zvolena s ohledem na přínosy (účinnost, bezpečnost, kvalita života) dané intervence. Existují tyto hlavní typy analýz:

a) **Analýza užitečnosti nákladů** (cost-utility analysis, CUA). CUA by měla být použita, pokud hodnocená intervence významně ovlivňuje délku i kvalitu života nebo pokud je v rámci intervence ovlivňováno více parametrů účinnosti či bezpečnosti. Inkrementální náklady jsou porovnávány s inkrementálními přínosy. Přínosy jsou vyjádřeny nejčastěji pomocí hodnoty souhrnného parametru QALY (quality-adjusted life year, rok života v plném zdraví).

CUA s přínosem vyjádřeným ve formě QALY by měla být v rámci zdravotně-ekonomického hodnocení upřednostňovanou metodou, protože umožňuje srovnání intervencí napříč diagnózami a terapeutickými oblastmi, kdy společným parametrem přínosu ve všech oblastech je právě parametr QALY.

b) **Analýza nákladové efektivity** (cost-effectiveness analysis, CEA). CEA je obdobou CUA, ve které jsou přínosy intervence vyjádřeny jinými parametry než QALY. K měření přínosů se využívají jiné relevantní parametry, jako např. snížení krevního tlaku v mm Hg, počet příhod, kterým se zabránilo, počet zachráněných životů či počet získaných roků života (life years gained, LYG). Parametry odrážejícími přínos intervence mohou být i ukazatele preferencí pacientů (např. klinické parametry HAQ, BASDAI, EDSS atd.). Tento typ analýzy je vhodný při srovnání různých intervencí v rámci jedné zdravotní komplikace/onemocnění, jeho využitelnost klesá při porovnávání napříč jednotlivými diagnózami. Tento postup je preferovaný (s vyjádřením přínosu především ve formě LYG), pokud nelze z objektivních důvodů použít analýzu s parametrem přínosu v podobě QALY, což nastává například u vzácných onemocnění a jejich léčby (orphan drugs).

Významnější parametry (tzv. „hard-endpoints“), jako jsou LYG, počet klinických příhod, kterým se zabránilo, nebo počet zachráněných životů, by měly být preferovány před zástupnými (tzv. „surrogate endpoints“), jako je snížení cholesterolu nebo krevního tlaku.

c) **Analýza minimalizace nákladů** (cost-minimization analysis, CMA). Tuto metodu je vhodné použít v případě, kdy jsou přínosy (účinnost, bezpečnost, kvalita života) hodnocené a srovnávané intervence prakticky shodné. Na to lze usuzovat např. z jejich intervalů spolehlivosti, které se významně překrývají. Společně s provedenou analýzou minimalizace nákladů je nutné předložit také důkazy svědčící pro shodnou účinnost a bezpečnost například doložením non-inferioritní klinické studie nebo studie prokazující shodnou účinnost, resp. bezpečnost, popř. i vliv hodnocené intervence a komparátoru na kvalitu života. V takovém případě jsou relevantní pouze náklady.

V rámci farmakoekonomického hodnocení se jedná o analýzu málo využívanou, protože intervence jsou zřídka shodně účinné a bezpečné. Vhodná je především pro hodnocení vybraných zdravotnických prostředků a chirurgických intervencí.

d) **Analýza dopadu na rozpočet** (budget impact analysis, BIA). V rámci zařazení intervence do seznamu hrazených LP je nedílnou součástí hodnocení. Jedná se o metodu, která vyjadřuje inkrementální náklady vyplývající ze zavedení nové intervence. Obvykle se provádí v horizontu 3–5 let.

Metodika provedení a hodnocení analýzy dopadu na rozpočet je podrobněji rozebrána v následující kapitole (viz kapitola II: Analýza dopadu na rozpočet).

e) V praxi se využívá také analýza „cost-of-illness“ (COI, náklady vynakládané na nemoc). Ačkoliv se nejedná o komplexní zdravotně-ekonomické hodnocení, výstupy z této analýzy jsou základními vstupy do výše zmíněných analýz.

Pozn.: Existují i další metody, které se v praxi používají velice málo, ať již z důvodu neustálené metodiky hodnocení přínosů (cost-benefit analysis, CBA) nebo z důvodu omezené využitelnosti (cost-consequence analysis, CCA):

- Analýza nákladů a přínosů (cost-benefit analysis, CBA). Finanční náklady vynaložené na intervenci se porovnávají s přínosy vyjádřenými rovněž v peněžních jednotkách. CBA je možné provést pouze tehdy, pokud známe konkrétní ocenění přínosu peněžními jednotkami (hranici ochoty platit).
- Analýza nákladů a dopadů (cost-consequence analysis, CCA). Náklady na intervenci a přínosy jsou prezentovány odděleně. Komplexní hodnocení je tak přeneseno na čtenáře. Tento typ analýzy je v podstatě mezistupněm k provedení analýz typu CEA nebo CUA.

### 1.3 PERSPEKTIVA HODNOCENÍ

*Analýza by měla být v podmínkách České republiky realizována z celospolečenské perspektivy, pokud není vyžadována perspektiva jiná.*

V analýze musí být uveden pohled/perspektiva, ze které jsou zkoumány náklady a přínosy hodnocené intervence. Doporučuje se provádět hodnocení z celospolečenské perspektivy, kdy nejsou uvažovány pouze náklady přímé, generované v rámci zdravotního rozpočtu, ale také náklady nepřímé jako je ztráta pracovní produktivity pacienta. Pokud je hodnocení součástí žádosti o zařazení do seznamu technologií hrazených z veřejného zdravotního pojištění v ČR, je doporučeno zohlednit především perspektivu zdravotních pojištěnců v ČR.

Náklady a přínosy, které nejsou relevantní pro příjemce hodnocení (např. nepřímé náklady), mohou být součástí komplexního farmakoekonomického hodnocení, musí být ovšem uvedeny odděleně.

Více o perspektivě hodnocení v kontextu zahrnutí konkrétních relevantních nákladů, respektive přínosů, v kapitolách I.7 a I.9.

### 1.4 DEFINICE CÍLOVÉ POPULACE

*Cílová populace musí být jasně definována a analýza realizována s relevantními údaji o účinnosti a bezpečnosti pro tuto populaci. V případě heterogenní populace lze definovat jednotlivé podskupiny a provést analýzu podskupin.*

Cílová populace musí být plně v souladu s navrhovanou skupinou příjemců hodnocené technologie a musí být jasně definována např. navrhovanými podmínkami úhrady (tj. indikačním, případně preskripčním omezením). Obecné charakteristiky této populace se musejí co nejtěsněji shodovat se studovanou populací, která byla zdrojem dat o účinnosti. Případné odlišnosti a jejich možný vliv na zkreslení výsledků musejí být jasně diskutovány.

Pokud to okolnosti hodnocené intervence vyžadují, měla by být provedena i analýza podskupin, neboť někteří jedinci mohou být více vnímaví vůči intervenci, či naopak. Podskupiny je třeba definovat ještě před započítáním ekonomické části analýzy. Pokud budou podskupiny definovány až po provedení studie, je nutno tuto skutečnost uvést.

### 1.5 POPIS A VÝBĚR KOMPARÁTORU

*Komparátor představuje jednu nebo více technologií či jejich sekvencí, které jsou v současné době v klinické praxi rutinně používány, a bude hodnocenou technologií nahrazován. Komparátorem může být i „watch and wait“ přístup, kdy v současné době není k dispozici žádná rutinně používaná technologie vhodná pro cílovou populaci pacientů.*

V rámci farmakoekonomického hodnocení se nově vstupující intervence/technologie, kterou lze nově indikovat např. u další skupiny pacientů, porovnávají v kontextu stávající léčebné (preventivní, diagnostické) praxe. Srovnávaná intervence (komparátor) je taková, která

bude v praxi v rámci cílové populace novou intervencí nahrazována, tj. takové zdravotní služby, které jsou poskytovány před vstupem nové technologie.

Pokud je v praxi užíváno více metod, je vhodné provést porovnání s takovými komparátory, které jsou v reálné klinické praxi používány nejčastěji (výběr a případné zastoupení komparátorů v rámci jejich mixu by měly být zdůvodněny). Rovněž tak může být komparátorem současný standard léčby v podobě zdravotní péče bez aktivní (farmakologické či jiné intervenční) terapie, pokud je takový přístup v praxi běžně používán (např. podpůrná léčba nebo přístup „watch and wait“); v takovémto případě je hodnocená intervence považována za „add-on therapy“.

## I.6 ČASOVÝ HORIZONT

*Časový horizont by měl být dostatečně dlouhý pro zachycení měřitelného rozdílu generovaných nákladů a přínosů mezi hodnocenými technologiemi. Časový horizont by měl být jasně uveden a jeho délka odůvodněna.*

Časový horizont musí být dostatečně dlouhý, aby umožnil vyslovit spolehlivé a odůvodněné závěry týkající se přínosů a nákladů porovnávaných technologií. Tyto přínosy zahrnují jak prokazované zamýšlené účinky, tak i účinky nežádoucí. Například pro chronická dlouhotrvající onemocnění je potřeba zvolit delší (mnohdy celoživotní) horizont než pro některá onemocnění akutní, která nezanechávají trvalé následky a nepůsobí komplikace v budoucnosti.

Náklady i přínosy musejí být vždy měřeny ve stejném období.

Jelikož v mnoha případech není možné provádět dostatečně dlouhé klinické či observační studie, lze využít zdravotně-ekonomického modelu k porovnání nákladové efektivity v dlouhodobém časovém horizontu (viz kapitola I.10). Časový horizont musí být v rámci provedené analýzy řádně popsán tak, aby bylo zcela jednoznačné, na základě jakých podkladů, jakých odborných materiálů byl vytvořen a které klinické situace odráží a zohledňuje. Zároveň by měla být řádně diskutována a zdůvodněna extrapolace účinnostních dat za časový horizont provedené intervenční studie (více o extrapolaci v kapitole I.7).

Protože právě časový horizont je jednou z proměnných, které nejvíce ovlivňují výsledky samotné analýzy nákladové efektivity, doporučuje se prezentovat relevantní alternativní časové horizonty v analýze senzitivity, resp. analýze scénářů (viz kapitola I.13.4).

## I.7 VÝSLEDKY HODNOCENÉ A SROVNÁVANÉ INTERVENCE

*Důkazy podporující účinnost a bezpečnost technologií by měly být odvozeny ze systematického přehledu všech relevantních údajů. Jsou-li dostupné údaje z randomizovaných klinických studií, je jejich použití upřednostňováno. V opačném případě lze k syntéze požadovaných údajů využít metaanalýzy či nepřímá srovnání za předpokladu homogenity a kvality studií. Kvalitní data z reálné klinické praxe jsou dále preferována jakožto vstupy do komplementární analýzy k analýzám čerpajícím data čistě z registračních (kontrolovaných) studií.*

### I.7.1 Výběr a analýza klinické evidence

Systematický přehled (systematické review) dostupné literatury tvoří základ pro sběr důkazů ve zdravotně-ekonomickém hodnocení porovnávaných technologií. Vždy je nutné uvést popis systematického procesu k získání relevantních informací.

Veškerá evidence by měla být uvedena, následně posouzena a roztržena v předem popsaném procesu s cílem získat validní, kompletní a relevantní informace, přičemž metodiky pro systematické třídění již byly vytvořeny.

Popis systematického procesu by měl zahrnovat popis vyhledávací strategie, vstupní i vylučovací kritéria (inclusion and exclusion criteria) a aplikované restrikce (např. jazyk, populace, období) s ohledem na cíl výsledku hodnocení.

K zajištění maximální transparentnosti je ideální používat publikovaná data (i když by se jednalo jen o sumární údaje). Nicméně k zajištění robustnosti analýzy a k minimalizování zkreslení výsledků hodnocení je možné využít i nepublikované nebo částečně publikované údaje za předpokladu aplikování stejných kritérií pro validitu.

### I.7.2 Účinnost

Data získaná jako důkazy pro podporu účinnosti hodnocené intervence by měla být výsledkem systematického přehledu všech relevantních dat, nikoliv jediné nebo několika studií s pozitivními výsledky.

V ideálním případě mají zdravotně-ekonomická hodnocení poskytovat informace o nákladové efektivitě založené na účinnosti technologie užívané v běžné/reálné klinické praxi (effectiveness), přednostně před účinností získanou z klinických studií (efficacy), což v praxi nebývá vždy možné. Důvodem je, že v době prvního hodnocení nové technologie (a doložení první analýzy nákladové efektivity) nejsou data z reálné klinické praxe ještě k dispozici. Je ovšem vždy nutné mít na paměti, že nejdůležitějším aspektem je získání informací o komparativní účinnosti a bezpečnosti na základě kvalitní a robustní evidence. Nelze tak jednoduše preferovat data z reálné praxe v případě jejich omezené vypovídací schopnosti právě s ohledem na kvalitu primárních dat a dále omezené schopnosti popisovat komparativní účinnost a bezpečnost.

Doporučená hierarchie důkazů o účinnosti (v odůvodněných případech je možné odlišné pořadí):

- a) klinická praxe v České republice (registr, observační studie, studie fáze IV),
- b) klinická praxe v jiných státech Evropské unie (registr, observační studie, studie fáze IV) při zachování pravidel přenositelnosti,
- c) metaanalýza/systematické review publikované literatury,
- d) klinické studie (randomizované, kohortové atd.).

Zdrojová data musejí poskytnout robustní výsledky zdravotně-ekonomického hodnocení s ohledem na cílovou populaci. Metody, kterými budou data kombinována a analyzována, musejí být popsány a odůvodněny.

Běžnými vstupy do zdravotně-ekonomického hodnocení jsou v případě absence jiných dat (podle doporučené hierarchie důkazů) výsledky klinických studií.

Pokud lze použít parametry účinnosti z klinické studie fáze III, měly by se použít pro porovnání účinnosti jednotlivých intervencí. Jestliže takové přímé srovnání není k dispozici, nastupuje nepřímé porovnání účinnosti a bezpečnosti (viz kapitola 1.7.4.3).

Vstupy získané z kontrolovaných klinických studií mohou významně nadhodnocovat (např. s ohledem na inclusion/exclusion kritéria), ale i podhodnocovat (např. vzhledem k omezenému časovému horizontu) reálnou nákladovou efektivitu. Je doporučeno srovnávat vzájemně data sebraná podobnou metodikou, tedy srovnatelným designem (prospektivní vs. prospektivní sledování, neintervenci vs. neintervenci sledování apod.), a zároveň je nutné srovnávat i příslušné populace zahrnuté do studií, které se mohou vlivem vstupních kritérií velmi lišit.

V případě, že jsou k dispozici metaanalýzy nebo data z reálné klinické praxe, je žádoucí tyto vstupy také zahrnout do analýzy a popsat metody jejich zpracování a použití v rámci hodnocení.

Zvláštní pozornost by měla být věnována posouzení heterogenity studií (srovnání účinnosti a bezpečnosti na základě studií rozdílné fáze, metodiky či homogenity populací) a testování potenciálního zkreslení výsledků (bias).

Nekonzistence mezi zdroji dat by měla být uvedena, okomentována a nepřesnosti či nejistoty by měly být dále prozkoumány v analýze senzitivity.

Každé hodnocení musí mít jasně stanoveny parametry účinnosti. Při výběru se upřednostňují parametry „tvrdé“ (hard endpoints, tj. přežití, snížení výskytu relevantních klinických příhod) před parametry zástupnými (surrogate endpoints). To znamená, že výskyt zlomenin je preferován před hodnotou kostní denzity, výskyt kardiovaskulárních příhod před hodnotou lipidového spektra atd. Účinek léčby může být uveden různými způsoby, a to jako absolutní (absolutní snížení rizika, rozdíly v počtech potřebných k léčbě [NNT]) nebo relativní účinek (odds ratio, risk ratio) či relativní snížení rizika (relative risk reduction).

V některých případech analýzy vyžadují další doplňující parametry (spíše předpoklady), které mohou být přímo nebo nepřímo spojeny s účinností. Hodnoty těchto parametrů mohou být založeny např. na lokálních datech nebo na názorech expertů (expert opinions), a nejsou tedy výsledkem systematického review. Takové případy musejí být náležitě detailně odůvodněny a riziko zkreslení výsledků minimalizováno analýzou senzitivity.

### 1.7.3 Bezpečnost

Veškeré nežádoucí účinky, které mají klinický a ekonomický význam, by měly být zahrnuty v hodnocení výsledků porovnávaných intervencí se zvláštní pozorností zaměřenou na ty, které hodnocené intervence odlišují. Jedná se zejména o nežádoucí účinky ovlivňující kvalitu života, mortalitu, adherenci a perzistenci, stejně jako nežádoucí účinky, které jsou spojeny s dalším využíváním zdrojů, jako např. prodloužení hospitalizace, nová hospitalizace, další medikace, návštěvy lékaře atd.

Jak je uvedeno v úvodu této kapitoly, podklady pro hodnocení dat o bezpečnosti by měly být získány strukturovaným a systematickým přístupem všech typů zdrojových dat, a to pro hodnocenou i komparovanou intervenci např. randomizované kontrolované studie (RCT), případové zprávy, kohortové studie, registry pacientů, data z farmakovigilance nebo z postmarketingových spontánních hlášení.

Syntéza, analýza důkazů a jejich interpretace by měly být spojeny s uvedením zdroje a popisem potenciální limitací.

### 1.7.4 Metodika zpracování dat

#### 1.7.4.1 Systematické review literatury

Systematické review literatury je identifikování, hodnocení a interpretace všech relevantních zdrojů za účelem sumarizace existující evidence k danému tématu. Jednotlivé studie zahrnuté do systematického review se nazývají primární evidencí, systematické review je sekundární evidencí.

Systematické review literatury probíhá v 5 krocích, přičemž celý postup musí být zaznamenán tak, aby byla zajištěna reprodukovatelnost review:

- Formování otázky: Jasně stanovení cíle (protokolu) je třeba provést na začátku práce (populace, intervence, komparátor, výstupy, design studie...), protokol by již neměl být měněn. Dále je potřeba stanovit vstupní (inclusion) a výstupní (exclusion) kritéria a určit databáze pro vyhledávání.
- Identifikování relevantních publikací: Hledání by mělo být rozsáhlé, zahrnující více zdrojů (a to jak elektronických, tak i tištěných). Studie by měly být vyhledávány bez jazykového omezení. Výběrová kritéria pro zařazení studie by měla vycházet přímo ze stanoveného cíle v kroku 1 a musí být specifikována a priori. Důvody pro zařazení nebo vyloučení studie musí být zaznamenány.



- Zhodnocení kvality studií: Hodnocení kvality studie probíhá již v předchozích krocích při stanovení cíle a kritérií zahrnutí studií. V tomto kroku by měly být vybrané studie podrobeny detailnějšímu hodnocení kvality a hodnocení heterogenity jednotlivých zdrojů.
- Shrnutí evidence: Výsledkem systematického review je tabulace charakteristik studie, jejich kvality a léčebného efektu a využití statistických metod pro zkoumání rozdílů mezi studii a kombinování jejich účinnosti (metaanalýza). Pokud nelze provést celkovou metaanalýzu, může být pro metaanalýzu uvažována podskupina.
- Interpretace výsledků: Na závěr je třeba zhodnotit riziko publikačního zkreslení (bias) a na základě hodnocení heterogenity určit věrohodnost výsledků. Veškerá doporučení by měla být odstupňována v závislosti na silných a slabých stránkách důkazů.

#### 1.7.4.2 Analýza přežití

Při analýze přežití je zkoumána doba do výskytu sledované události, což nemusí nutně znamenat úmrtí pacienta, ale jakoukoli událost, která v čase může nastat, kupříkladu progresi onemocnění, odstoupení z léčby či vznik komplikace. Analýza přežití umožňuje odhadnout čas do další události (time-to-event) nebo pravděpodobnost výskytu události v dalším časovém úseku. Metodika provedení analýzy přežití by měla odpovídat obecně uznávaným standardům a měla by být dostatečně popsána. Zároveň by mělo být diskutováno, zda analýza přežití vycházela z konkrétních podkladových dat ze studie, nebo vznikla přepisem (digitalizací) publikovaných Kaplanových-Meierových křivek. V neposlední řadě by s výše uvedeným měla být prezentována metodika cenzorování pacientů použitá při analýze přežití, včetně popisu, jak byla zajištěna validní informace o tom, že pacient mezi poslední návštěvou a datem uzavření/exportu dat nezemřel. Pokud toto ověřování nebylo provedeno, měly by být údaje pacienta cenzorovány k datu poslední návštěvy (poslednímu okamžiku, kdy byl pacient prokazatelně naživu).

#### Extrapolace analýzy přežití

Data z klinické studie a z klinické praxe je obecně možné extrapolovat za časový horizont provedené studie za předpokladu použití vhodné metody. V případě analýzy přežití se sestavená Kaplanova-Meierova křivka prokládá parametrickou funkcí (např. Weibullovou, exponenciální, log-normální, log-logistickou, Gompertzovou), přitom metody lze použít nejen pro extrapolaci samotnou, ale také pro popsání vlivu vysvětlujících proměnných na výskyt dané události. Tyto analýzy se používají k vyjádření pravděpodobností na čase závislých.

Výběr metody je třeba vždy řádně odůvodnit. Podle úplnosti dostupné křivky přežití (zda již je znám téměř celý průběh, nebo nikoliv) se výběr odůvodní předložením výsledků Akaikeho (AIC) a bayesovského Schwarzova (BIC) informačního kritéria, grafů přilnavosti křivek k reálným datům (Kaplanovým-Meierovým křivkám) pro všechny metody (proložení), analýzy Coxových-Snellových reziduí atd. Pro výběr vhodné metody pro samotné extrapolování (tzn. pro průběh/tvar křivky za časový horizont studie) se upřednostní taková křivka, která pokračuje v trendu zjištěném na reálných datech, ať už při optickém zhodnocení, nebo při použití jiných způsobů. Výsledky upřednostňované metody extrapolace by měly být validovány s dostupnými údaji (např. data z observačních peregistračních studií, data z registru, panelem expertů). Společně s výsledky základního scénáře by měly být také předloženy výsledky dalšího teoreticky přijatelného proložení (včetně výsledků probabilistické analýzy senzitivity).

#### 1.7.4.3 Nepřímé srovnání

##### Network metaanalýza

Network metaanalýza (NMA) je komplexní statistická analýza odhadu relativní účinnosti léčby ze studií na základě systematického review literatury, a to na základě kombinace přímého i nepřímého srovnání.

Výsledkem analýzy je relativní efekt léčby, vyjádřený jako vážený průměrný rozdíl, odds ratio, relativní riziko nebo hazard ratio hodnotící všechny léčby zahrnuté do analýzy navzájem. Výsledkem by mělo být rovněž seřazení jednotlivých technologií na základě účinnosti.

##### Mixed treatment comparison

Smíšené srovnání (mixed treatment comparison, MTC) se používá v případě, že pro danou indikaci existuje více možných intervencí, pro zkoumání účinnosti hodnocené intervence potřebuje plátce zdravotní péče srovnání této intervence se všemi dalšími. Přímé srovnání na základě klinických studií ale nemusí existovat pro všechny kombinace intervencí. Tento problém může být vyřešen metodou MTC, kdy na základě přímého srovnání intervencí A a B ve studii 1 a přímého srovnání intervencí B a C ve studii 2 můžeme nepřímo srovnávat chybějící kombinaci A a C.

Ačkoli se často argumentuje tím, že nepřímé srovnání je potřebné v případech, kdy přímé srovnání intervencí není k dispozici, je třeba si uvědomit, že jak přímé, tak nepřímé srovnání přispívá k celkovému souhrnu důkazů. Výsledky nepřímých srovnání v kombinaci s výsledky přímých srovnání mohou posílit a upřesnit klinickou evidenci zjištěnou výhradně jen na základě přímých srovnání. I když výsledky přímých srovnání jsou přesvědčivé, jejich kombinace s výsledky nepřímých srovnání v rámci MTC analýz může přinést přesnější výsledek srovnání než samotné přímé srovnání. Dále, MTC rozšiřuje populaci zařazenou do srovnání, jelikož propojuje informace již existující v síti klinických studií dalšími vazbami. Nicméně vždy je nutné pamatovat na cílovou populaci pacientů, pro kterou je zdravotně-ekonomické hodnocení prováděno, tedy i pro tuto populaci přebírat data o účinnosti a bezpečnosti v rámci syntézy evidence (NMA, MTC, STC, MAIC).



Důležitou charakteristikou sítí studií zařazených do MTC je tedy ta, že existuje alespoň jedna dvojice srovnávaných intervencí, pro kterou platí, že intervence tvořící tuto dvojici lze srovnávat přímo i nepřímo. To znamená, že síťový graf studií zařazených do MTC analýzy obsahuje smyčku – uzavřený okruh, ve kterém intervence A a B jsou srovnatelné jednak přímo (jedna hrana cyklu), jednak i nepřímo přes sled dalších uzlů (ostatní hrany cyklu) a tyto dva typy spojení uzlů tvoří cyklus.

Pojmy nepřímé srovnání (Indirect Comparison, ITC), smíšené srovnání (MTC) a network metaanalýza (NMA) jsou často používány nekonzistentně. Název network metaanalýza je vhodný pro srovnání, ve kterém jsou důkazy založeny na více než dvou randomizovaných klinických studiích srovnávajících více než dvě intervence. Pokud síťová struktura studií zařazených do srovnání obsahuje alespoň jeden uzavřený cyklus (existuje tedy kombinace intervencí, které lze srovnávat přímo i nepřímo), jedná se o smíšené srovnání (MTC).

Jako obecně u nepřímých srovnání, i u smíšených srovnání je důležité, aby do srovnání nebyly vybrány studie, které byly provedeny systematicky odlišným způsobem (jedná se hlavně o výběr populace). Pokud charakteristiky populace, na níž byly srovnávány intervence A a B, a charakteristiky populace pro srovnání intervencí A a C jsou systematicky odlišné, nepřímé srovnání mezi B a C (ať už je založeno jen na nepřímém, nebo na smíšeném srovnání) bude s velkou pravděpodobností nespolehlivé.

#### Simulated treatment comparison a matching-adjusted indirect comparison

Simulované srovnání (simulated treatment comparison, STC) je dalším postupem pro srovnání konkurenčních intervencí. Cílem STC je zjistit, jaký by byl rozdíl mezi konkurenčními intervencemi, pokud by byly tyto intervence srovnávány přímo v jedné klinické studii. STC je tedy založeno na jiném principu než ostatní metody nepřímých srovnání. Závěry STC nejsou formovány na základě síťových vztahů (ať už přímých, nebo nepřímých), ale chybějící rameno je přímo vloženo do studie z jiného zdroje a výsledky pro tuto intervenci jsou simulovány ve společné studii. Metoda STC tedy doplní chybějící rameno do původní klinické studie a tak vytvoří studii, která přímo srovnává intervence, pro které původně neexistovala přímá evidence.

STC vychází z individuálních údajů pacientů (individual patient data, IPD) v klinické studii (alternativně z publikovaných rozdělení některých ukazatelů stavu pacienta, jako OS a PFS) pro hodnocený přípravek A a ze souhrnných dat z publikovaných studií (jedna nebo více studií) pro komparátor. Cílem STC je tedy stanovit výstupy při intervenci B pro populaci studie intervence A a vyčíslit rozdílové ukazatele mezi A a B.

Další metodou nepřímých srovnání je MAIC (matching-adjusted indirect comparison). Pokud není možné provést tradiční nepřímé srovnání pomocí network analýzy, tj. pokud dostupné studie nemají jako komparátor stejnou intervenci (např. jsou-li k dispozici pouze jednoramenné studie nebo v případě, že by NMA/MTC interakce – kvůli složitosti „smyčky“ – byly příliš vzdálené), je možné pro zvýšení validity provést nepřímé MAIC srovnání. Zahrnutí individuálních dat na úrovni pacientů do nepřímého srovnání prostřednictvím MAIC může např. adjustovat rozdíly v počátečních charakteristikách populace v jednotlivých studiích, redukovat citlivost k míře efektu, vyřešit rozdíly v definici měřených výstupů nebo umožnit srovnání pouze klinicky relevantních dávkování.

#### Propensity score

V současné době tvoří základ pro medicínu založenou na důkazech (evidence-based medicine) randomizované klinické studie, nicméně ne vždy jsou takové studie proveditelné nebo etické. V takových případech je nutné využívat data z observačních studií, výzkumných databází a registrů.

Propensity skóre (propensity score) se používá k redukci zkreslení a ke zvýšení přesnosti výsledků observačních studií, které jsou potenciálně zatíženy vlivem dalších faktorů. Nejčastěji používanými metodami, jež pracují s propensity skóre, jsou párové vyvažování (matching), stratifikace a adjustovaná regrese. Tyto techniky slouží k získání adjustované vstupní proměnné pro výpočet efektu léčby. Výpočet propensity skóre je totožný ve všech zmíněných metodách, nicméně jeho odhad je pak aplikován odlišnými způsoby. Propensity skóre je definováno jako podmíněná pravděpodobnost příslušnosti pacienta do léčebného ramena studie na základě sady pozorovaných veličin.

## I.8 KVALITA ŽIVOTA

*Klinické efekty (účinnost, bezpečnost) jednotlivých intervencí by měly být oceněny pomocí QALYs. Způsob a metody sloužící k odvození utilit by měly být dostatečně popsány. K měření utilit jsou doporučovány nepřímé metody měření pomocí obecných dotazníků (EQ-5D, SF-6D).*

*Při absenci českého value setu by měl být patřičně odůvodněn výběr value setu jiné populace (např. UK).*

V rámci farmakoekonomického hodnocení se nejčastěji používá na straně kalkulace přínosů léčby tzv. koncept QALY (quality-adjusted life years). QALY je funkcí utility a získaných roků života [ $QALY = VY * V(Q)$ ]; jedná se tedy o „generický“ výstup, který umožňuje porovnávat rozdílné intervence napříč nosologickými jednotkami/rozdílnými onemocněními. Aby bylo možné tento koncept využít, je nutné znát kvalitu života/preference pacientů v jednotlivých stavech, ve kterých se během klinické studie/v rámci onemocnění nacházejí.

Pojem kvalita života v sobě zahrnuje více dimenzí než pouze zdraví. V rámci zdravotní ekonomie se však zaměřujeme na definici kvality života podmíněné zdravím – tzv. Health-Related QoL (HRQoL).

Kvalita života podmíněná zdravím je hodnota přiřazená délce života, změnám zdravotního stavu daným postižením, funkčnímu stavu, vnímání a sociálním možnostem, které jsou ovlivněny nemocí, zraněním, léčbou nebo politikou.

Při měření HRQoL zkoumáme komponenty, jako je fyzický, funkční, psychologický/emocionální a sociální stav pacienta. Kvalita života pacientů je měřena pomocí stanovení preferencí pacientů, kde preference vyjadřuje hodnotu zkoumaného zdravotního stavu. Preference jsou kvantitativně vyjádřeny pomocí tzv. utilit nebo values.

## 1.8.1 Metody měření kvality života

K měření kvality života lze využít přímé metody měření nebo generické, popř. i specifické dotazníky kvality života. Nepřímé metody měření jsou vhodné pro měření kvality života u „dlouhodobějších“ stavů, zatímco přímé metody měření mohou zachytit změnu kvality života u akutních stavů (např. exacerbace u astmatiků).

### 1.8.1.1 Přímé metody měření

Nejčastěji využívané metody měření preferencí jsou vizuální analogová stupnice (Visual Analogue Scale, VAS), Time Trade-Off (TTO) a Standard Gamble (SG). Tyto metody se liší podle způsobu vyjádření preferencí a způsobu položení otázky (tabulka 1.8.1)

Při jistém výstupu vybírá tázaná osoba mezi jasně danými výstupy, zatímco při nejistém výstupu porovnává dvě alternativy, kde alespoň jedna z nich obsahuje nejistotu (tj. pravděpodobnost, se kterou nastane/nenastane).

Všeobecně jsou preferovány metody obsahující volbu – tj. TTO, SG.

#### Visual Analogue Scale

K ohodnocení zdravotního stavu se používá vizuální nebo numerická škála (např. 0–1, kde 0 představuje nejhorší možný zdravotní stav a 1 ten nejlepší), na které tázaná osoba vyznačí svůj aktuální zdravotní stav.

V principu je pokládána otázka: „*Jaký je Váš dnešní zdravotní stav?*“; „*Jak se dnes cítíte na škále od 0–1?*“

Kalkulace:  $utilita = \text{údaj vyznačený na škále}$

Jedná se o velmi jednoduchý nástroj, který ovšem produkuje poměrně nekonzistentní výsledky, neboť respondenti často nevyužívají krajních hodnot škály, a rozdíly mezi jednotlivými hodnotami tak nejsou z pohledu pacienta shodné (tzn. values 0–0,1  $\neq$  0,1–0,2  $\neq$  .....  $\neq$  0,9–1).

#### Time Trade-Off

Metoda TTO staví pacienta (respondenta) před volbu, ve které má v současném stavu sníženou kvalitu života v důsledku určitého onemocnění a ví, kolika let života se s tímto onemocněním dožije (jistý výstup). Pokud podstoupí léčbu, může dosáhnout plného zdraví (jistý výstup), ale za tento zisk musí obětovat roky života.

V principu je pokládána otázka: „*Kolik let života byste směnili za vyléčení?*“

Kalkulace:  $utility = 1 - \text{počet obětovaných let života} / (\text{předpokládaný věk dožití} - \text{současný věk})$

Jedná se o spolehlivou a poměrně jednoduchou metodu měření utilit, která byla vytvořena speciálně pro užití ve zdravotnictví a která je preferována v různých zemích (např. Anglie/Wales, Skotsko, Česká republika nebo severské země). Jejím největším nedostatkem je ovlivnění výsledku volbou délky časového horizontu a předpokladem, že pacient volí mezi jistými výstupy.

#### Standard Gamble

Při použití metody SG je respondent postaven před volbu s nejistým výstupem. Může buď setrvat v daném stavu (s určitým onemocněním snižujícím kvalitu života), nebo může podstoupit léčbu, díky které by dosáhl plného zdraví. Tato léčba v sobě ale zahrnuje riziko okamžitého úmrtí (nejistý výstup).

V principu je pokládána otázka: „*Jak vysoká musí být pravděpodobnost dosažení plného zdraví (tj. přežití), abyste léčbu byli ochotni podstoupit?*“

Kalkulace:  $utility = 1 - \text{akceptované riziko úmrtí} / (\text{vyjádřené desetinným číslem})$

Výsledky této metody jsou značně ovlivněny přirozenou averzí vůči riziku u většiny populace. Výsledné utility jsou proto vyšší než při použití metody TTO, neboť pacienti se přirozeně bojí smrti, a akceptované riziko úmrtí tedy nebývá vysoké. Jedná se o poměrně časově náročnou metodu a správné pochopení konceptu pravděpodobnosti může být pro některé respondenty náročnější. SG je metoda podepřená ekonomickou teorií, která z uvedených metod nejvíce reflektuje skutečnost, protože pacienti často stojí před volbou za nejistoty.

### 1.8.1.2 Nepřímé metody měření

Nepřímá metoda měření utilit probíhá pomocí dotazníků, kdy respondenti tvoří náhodný vzorek široké veřejnosti. Dotazovaní klasifikují několik zdravotních stavů pomocí multidimenzionálního dotazníku. Ze sesbíraných hodnot jsou poté odvozeny hodnoty pro další zdravotní stavy. Tato metoda pracuje s předpokladem, že problémy specifické pro dané onemocnění ovlivňují kvalitu života skrze efekty, které má onemocnění na jednotlivé domény.

Jednotlivé dotazníky se liší počtem dimenzí (domén), počtem uvažovaných stavů, použitou přímou metodou měření utilit (TTO/SG/VAS), metodou odvození naměřených hodnot a délkou pozorovaného časového období. Výsledná naměřená hodnota kvality života se tudíž

tabulka 1.8.1 Přímé metody měření

Způsob odpovědi (vyjádření preferencí)	Způsob položení otázky	
	Jistý výstup (values)	Nejistý výstup (utilities)
Škála	Visual Analogue Scale	–
Volba	Time Trade-Off	Standard Gamble

může lišit v závislosti na zvoleném dotazníku, proto je třeba během hodnocení využívat shodné metodiky a shodné populace u studovaných stavů.

### 1.8.1.3 Obecné dotazníky kvality života

Obecné dotazníky kvality života postihují kvalitu života v co největší šíři. Mohou být proto použity pro široké skupiny pacientů a dovolují porovnávat kvalitu života při jednotlivých typech onemocnění mezi sebou nebo v porovnání se zdravou populací. Mezi doporučené dotazníky pro obecné hodnocení kvality života patří zejména EQ-5D, SF-6D a SF-36 (USA), popřípadě HUI (Kanada).

#### EQ-5D

Dotazník EQ-5D obsahuje 5 dimenzí (pohyblivost, samostatnost, běžné aktivity, bolest/nepohodlí a úzkost/deprese). Hodnoty jsou odvozeny pomocí TTO.

Existují dvě verze dotazníku dle úrovně nabízených odpovědí, EQ-5D-3L a EQ-5D-5L.

Původní dotazník EQ-5D-3L umožňoval respondentům výběr pouze ze tří odpovědí u každé dimenze – jedná se tedy o méně senzitivní dotazník, především u pacientů v relativně dobrém zdravotním stavu.

Dotazník EQ-5D je zároveň velmi senzitivní u pacientů ve špatném zdravotním stavu a je jediným nástrojem se zápornými hodnotami (předpoklad, že některé zdravotní stavy mohou být horší než smrt). Je tedy vhodný pro měření utilit u těžkých stavů.

EQ-5D je dostupný v mnoha jazycích a v současné době již existují value sety pro různé země, pro ČR ovšem stále nejsou. V ČR jsou tak nyní běžně využívány hodnoty utility naměřené/oceněné pomocí value setů ze zahraničí (UK, Německo).

#### SF-6D (SF-36)

Dotazník SF-6D obsahuje 6 dimenzí (fyzické funkce, omezení, sociální funkce, bolest, mentální zdraví, vitalita) s různým počtem možných odpovědí v jednotlivých dimenzích. Vychází z původního dotazníku SF-36, který je velmi komplexní. Hodnoty jsou odvozeny pomocí SG.

Dotazník SF-6D je senzitivnější u pacientů v lepším zdravotním stavu. Často bývá přímo součástí klinických studií a je dostupný v mnoha jazycích. Je méně senzitivní u pacientů v horším zdravotním stavu.

### 1.8.1.4 Dotazníky kvality života specifické pro onemocnění

V těchto typech dotazníků jsou otázky vztaženy k oblastem kvality života, které jsou nejvíce ovlivněny danou chorobou. Příkladem může být dotazník pro zjišťování kvality života pacientů s revmatickými nemocemi, který u těchto pacientů citlivěji zkoumá a ve výsledku zohledňuje kvalitativní stránku zdravotního stavu, než by byl schopen obecný dotazník. Specifické dotazníky pochopitelně nemohou porovnávat kvalitu života pacientů s různými typy onemocnění (revmatická onemocnění s onkologickými či kardiovaskulárními). Například HAQ (Health Assessment Questionnaire), DLQI (Dermatology Life Quality Index), AIMS (Arthritis Impact Measurement Scale), DSQLS (Diabetes Specific quality of Life Scale) a mnoho jiných.

Pro jednotlivá onemocnění existuje zpravidla větší počet specifických dotazníků.

Z důvodů porovnatelnosti intervencí zmíněné výše a jejich zhodnocení napříč zdravotním systémem je nutné tyto specifické dotazníky kvality života zmapovat do obecných dotazníků kvality života založených na preferencích, jako je EQ-5D či SF-6D. K tomu mohou sloužit právě mapovací studie, v rámci nichž se paralelně sbírají oba tyto typy dotazníků, nebo mohou být tyto dotazníky sbírány i v rámci klinických studií.

## 1.8.2 Použití a limitace

Nejpřesnějších výsledků je dosaženo použitím utilit zjištěných lokálně v ČR. Pokud nejsou lokální utility pro dané onemocnění k dispozici, je možné pro adaptaci zdravotně-ekonomických modelů použít údaje z jiných zemí, nejlépe z evropských. Nejčastěji jsou využívány britské utility (měřené pomocí EQ-5D), resp. britské value sety, které jsou nejdostupnější a díky četnosti jejich používání v ČR také zaručují vyšší srovnatelnost výsledků. V rámci zdravotně-ekonomických (HE) hodnocení by měly být primárně použity utility (disutility) získané pomocí stejné metody.

Kvalita života je používána jednak v rámci ekonomických analýz, ale běžně je zařazována i do klinických studií bez ekonomických aspektů. Její význam je patrný zejména u chronických stavů s nízkou mortalitou (např. Parkinsonova choroba, roztroušená skleróza, asthma bronchiale a další). Její přínos a dopad u stavů, při nichž jsou sledovány krátkodobé výsledky (např. použití anestezie u dentálních výkonů) je problematický.

## 1.9 NÁKLADY

*Náklady, které jsou zahrnuty do CEA, by měly odrážet zvolenou perspektivu hodnocení. Společně s celkovými náklady by měly být prezentovány i jednotkové náklady a množství konkrétní spotřebované zdravotní péče/služeb – tzv. resource use.*

*V případě potřeby by měl být využit index spotřebitelských cen pro očištění nákladů o inflaci a převedení na ceny aktuálního roku.*

*Metodika použitá k vyčíslení nákladů by měla být jasně popsána a odůvodněna.*

Bez ohledu na zvolenou perspektivu hodnocení je nutné nejdříve identifikovat jednotlivé nákladové položky, resp. konkrétní spotřebovanou zdravotní péči (resource use), následně je vhodným způsobem změřit a poté ocenit pomocí jednotkových nákladů. Tento proces musí být kompletně a transparentně zaznamenán.

## 1.9.1 Identifikace nákladů

S ohledem na zvolenou perspektivu hodnocení je třeba řádně identifikovat všechny typy nákladů relevantní pro dané onemocnění.

- **Přímé náklady:** Jedná se o náklady generované z perspektivy plátců zdravotní péče, tedy v ČR z perspektivy zdravotních pojišťoven. Lze je dále rozdělit na:
  - *přímé medicínské náklady* (např. náklady na léky, spotřebovaný materiál a pomůcky, tj. zdravotnické prostředky, na hospitalizace v rámci diagnosticko-terapeutického procesu);
  - *přímé nemedicínské náklady* (např. náklady na přepravu pacienta, lůžně).
- **Náklady vyvstávající pacientovi** (tzv. out-of-pocket money: např. doplatky za léky/zdravotnické prostředky, spoluúčast pacienta).
- **Nepřímé náklady:** Jedná se o náklady související se ztrátou produktivity, tzv. *productivity costs*. Ke ztrátě produktivity dochází v rámci pracovních i volnočasových činností. Na ztrátě pracovní produktivity se podílí tzv. absenteismus (tj. zameškaný čas pacienta v jeho zaměstnání kvůli jeho onemocnění – to zahrnuje i zameškaný čas v důsledku invalidity, předčasného úmrtí nebo odchodu do důchodu) a presenteismus (omezení výkonnosti nebo produktivity pacienta během jeho práce v rámci pracovní doby kvůli přítomnosti onemocnění, které má vliv jak na kvalitu, tak i kvantitu vykonané práce). Productivity costs jsou relevantní z celospolečenské perspektivy.

Jako nepřímé náklady mohou být také vyhodnoceny náklady na vyplácení invalidních důchodů či dávek nemocenského pojištění (tzv. welfare benefits). Ty lze brát v potaz v případě vládní rozpočtové perspektivy (tzv. governmental perspective), v případě celospolečenské perspektivy je na tyto náklady nahlíženo jako na „transfer payments“, a proto nejsou do hodnocení (v případě celospolečenské perspektivy) zahrnuty.

Při využití širší/jiné perspektivy, než vyžaduje příjemce zdravotně-ekonomického hodnocení, musí autor zřetelně oddělit jednotlivé subanalýzy v závislosti na typu zahrnutých nákladů (např. při perspektivě plátce zdravotní péče se provede analýza zahrnující přímé medicínské a nemedicínské náklady (hrazené z veřejného zdravotního pojištění) odděleně od analýz zahrnujících i další typy nákladů).

Jednotlivé nákladové položky mohou být identifikovány na základě údajů zjištěných z literatury, doporučených postupů pro léčbu daného onemocnění, názorů odborníků (expert panel), dotazníků, registrů pacientů či databázových údajů.

Položky, které jsou stejné pro hodnocenou i porovnávanou technologii, mohou být z analýzy za jistých okolností vyloučeny, neboť se vzájemně vykrátí. V případě jejich vyloučení z analýzy by měly být i tyto patřičně popsány a jejich vyřazení by mělo být jasně odůvodněno.

## 1.9.2 Měření čerpání zdrojů

Čerpání zdrojů (resource use) je třeba vyjadřovat přirozenými (primárními), nepeněžními jednotkami, např. jednotlivými výkony lékaře, zdravotní sestry, dny hospitalizace, preskripční léků, dny pracovní neschopnosti, dny snížené pracovní výkonnosti atd.

Deskriptivní popis čerpaných zdrojů a jejich četnosti v přepočtu na průměrného pacienta je žádoucí, a to jak z hlediska transparentnosti hodnocení, tak pro možnost přehodnocení při změnách úhrad, resp. jiných jednotkových nákladů.

Data sumarizující konkrétní zdravotní služby poskytnuté pacientovi s daným problémem, která slouží ke kalkulaci přímých nákladů, mohou být čerpána z databází a registrů pacientů, z údajů zdravotních pojišťoven, z údajů zdravotnických zařízení, z průřezových/longitudinálních či jiných studií. V případě nedostatku údajů týkajících se čerpání péče z výše definovaných zdrojů lze pro získání vstupů do analýzy využít také panel expertů. Složení panelu expertů, stejně jako jeho vyjádření, musejí být doloženy, přičemž by měla být diskutována i variabilita jednotlivých expertních odpovědí, kterou lze následně otestovat v analýze senzitivity.

Údaje popisující ztrátu produktivity pacienta pak mohou být čerpány objektivním způsobem pomocí databází či registrů, nebo subjektivním způsobem pomocí pro nemoc specifických a nespecifických dotazníků.

## 1.9.3 Vyhodnocování nákladů

### 1.9.3.1 Přímé náklady

Přirozeným jednotkám nákladů se přiřazují finanční jednotky podle příslušných číselníků (např. Seznam léčiv a PZLÚ hrazených ze zdravotního pojištění, Číselník nemocničních léčivých přípravků, Číselník zdravotnických prostředků, Číselník zdravotních výkonů, Číselník relativních vah) a vyhlášek (např. Vyhláška o seznamu zdravotních výkonů, ve znění pozdějších předpisů, Vyhláška o stanovení hodnot bodu, výše úhrad hrazených služeb a regulačních omezení). Vždy je třeba uvést datum platnosti použitých číselníků nebo vyhlášek.

Je možné použít i analýzu položek konkrétně účtovaných plátcům zdravotní péče (tzv. ústavní či ambulantní účty pojištění).

### 1.9.3.2 Nepřímé náklady

Pro výpočet nákladů souvisejících se ztrátou produktivity (productivity costs) existují dva přístupy:

- „**Human capital approach, HCA**“ měří celoživotní diskontovanou ztrátu produktivity způsobenou onemocněním, která je kalkulovaná do doby odchodu pracovníka do starobního důchodu. Vychází z absolutní ztráty produktivity a nemožnosti jejího nahrazení jinou pra-

covní silou. HCA představuje mikroekonomický pohled na ztrátu produktivity (z pohledu jednotlivce), tato metoda je považována za konzervativní a spíše mírně nadhodnocující skutečné celospolečenské náklady, konkrétně náklady související se ztrátou produktivity. Tato metoda nicméně zahrnuje nejen jednostrannou perspektivu pracovního trhu/zaměstnavatele, ale také perspektivu pacienta, který si ztrátu produktivity nese po celou dobu svého života, a pokud není vyléčen, nelze hovořit o obnovení jeho produktivity práce.

- „Friction cost approach, FCA“ limituje ztrátu produktivity na období, než dojde k obnovení původní úrovně produktivity (to může nastat např. obsazením pracovní pozice jiným pracovníkem). Uvedené období se nazývá frikční (tzv. friction period), délka tohoto období závisí na situaci na trhu práce, tj. na úrovni nezaměstnanosti a průměrné době pro zaplnění volného pracovního místa. Frikční perioda by měla být zjištěna individuálně s ohledem na typ pracovního místa, aktuální podmínky a legislativu na trhu práce, přičemž tuto periodu nelze paušalizovat. Metoda FCA je kritizována, že nezahrnuje ztrátu produktivity i z neplacené práce a dále předpokládá pouze pohled pracovního trhu, a nikoliv zaměstnance, který si svou ztrátu nese i za časový horizont frikční periody.

Pro kalkulaci nákladů souvisejících se ztrátou produktivity se doporučuje použít metodu HCA, která podává lepší a komplexnější pohled na ztrátu produktivity. FCA může být uvedena komplementárně s patřičným zdůvodněním předpokládané doby frikční periody.

Pokud je použita jiná metodika pro vyčíslení nepřímých nákladů, je nutno její použití odůvodnit včetně konfrontace s aktuální světově uznávanou praxí.

Pro monetární ocenění ztráty produktivity je pak nejčastěji používána hrubá mzda, a to buď průměrná hrubá mzda, nebo mzda specifická dle pohlaví, věkového intervalu, sektoru či typu povolání, ve kterém pacient pracuje/pracoval. Užití hrubé mzdy specifické ke konkrétnímu pacientovi se nedoporučuje.

### I.9.4 Inflace

Náklady použité z odlišných časových období (např. z roku 2015 a 2005), které vstupují do analýzy, by měly být očištěny o inflaci, a převedeny tak na ceny téhož roku. Preferuje se nejzazší rok směrem k provedenému hodnocení. Očištění o inflaci by mělo být ideálně provedeno mírou inflace specifickou pro zdravotnický systém. Tato míra je však zkoumána velmi ojediněle, proto se doporučuje očistit náklady o obecnou míru inflace, která je nejlépe a nejkomplexněji měřena pomocí indexu spotřebitelských cen.

## I.10. EKONOMICKÉ MODELY

*Ekonomické modely slouží k matematickému modelování nákladů a přínosů daného onemocnění, a tedy ke zhodnocení nákladové efektivity, přičemž umožňují zahrnutí veškerých dostupných klinických dat, dat o kvalitě života, mortalitě a rovněž nákladů spojených s jednotlivými zdravotními stavy a událostmi, které u pacientů nastanou.*

V souvislosti se zvyšující se komplexitou jednotlivých řešených problémů, které vyvstávají v rámci HE hodnocení jednotlivých intervencí, je dnes již běžné tyto otázky řešit pomocí nástrojů, které umožňují obsáhnout veškeré aspekty, projektovat očekávané dopady do budoucna a zároveň pak předkládat výsledek, který je jednoduchý pro interpretaci a následné rozhodování.

Toto vše umožňují *matematické zdravotně-ekonomické modely*, jejichž význam a uplatnění stoupají v čase. Modely (ostatně jako veškeré HE analýzy) musejí být vytvářeny pro prostředí lokálního systému (České republiky), nebo na ně zcela adaptovány (při zachování pravidel přenositelnosti dat, viz kapitola I.14).

Modely se tak mají maximálně přiblížit (na základě dostupné evidence, popřípadě oddiskutovaných relevantních předpokladů) situaci, která odráží realitu v případě užití hodnocené a porovnávané technologie. Modely jsou dnes již rutinně využívány v těchto (základních) případech:

- Pokud je nezbytná *extrapolace dat pro delší časový úsek*, než byla délka sledování v podkladové studii (klinické studie zachycují jen krátké časové období celého onemocnění, které má být příslušnou terapií ovlivněno).
- Pokud je nezbytné *kombinovat data různé povahy a kvality* (přínosy v účinnosti, přínosy v bezpečnosti, vliv na kvalitu života), a tak zahrnout veškerou dostupnou evidenci.
- Pokud je nezbytné modelací získat *výsledný parametr přínosu s vyšší vypovídací hodnotou pro dané onemocnění (QALY nebo LYG)*, v případě, že máme k dispozici pouze zástupný parametr (surrogate, intermediate endpoints); biochemické změny (HbA<sub>1c</sub>, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, triacylglyceroly), progresse, odpověď na terapii, výše FEV<sub>1</sub> apod.
- Při porovnání nákladové efektivity jednotlivých intervencí napříč jednotlivými diagnózami, což je umožněno při použití společného parametru přínosu v podobě QALY.

Nejjednodušším typem modelů jsou *rozhodovací stromy (decision trees)*. Tyto modely obsahují pouze jednosměrný přechod mezi jednotlivými zdravotními stavy. Jsou využívány pro krátkodobá onemocnění a neopakující se stavy/komplikace (např. antibiotika, akutní příhody), popřípadě jsou používány jakožto úvod složitějších modelací v podobě úvodního rozdělení pacientů (např. z krátkodobé klinické studie), kteří následně vstupují do složitějšího typu modelu.

Dále existují tři základní typy modelů, které jsou využívány pro komplexní a dlouhodobé hodnocení jednotlivých onemocnění:

#### 1. Modely pracující se zdravotními stavy (state transition models, převážně Markovovy modely)

Konceptem těchto modelů je příslušné zjednodušení průběhu onemocnění/zdravotních komplikací na jednotlivé zdravotní stavy (health states). Jedna kohorta pacientů (např. 1 000 pacientů) se v modelu pohybuje v cyklech mezi jednotlivými zdravotními stavy, které se v čase



řetězí a opakují. Tyto zdravotní stavy jsou pak oceněny příslušnou výší nákladů a příslušným přínosem (outcome; např. délka života, QALY apod.).

Jedná se nejčastěji o Markovovy kohortové modely, dále o modely postavené na základě individuálních dat (Markovovy mikrosimulační modely, též nazývané jako Monte Carlo simulace prvního řádu [first order Monte Carlo simulation]). Tento typ modelů je v současnosti nejvyužívanější a autoritami v oblasti HTA je obvykle přijímán. Jejich koncept a postup pro správnou konstrukci jsou podrobněji popsány níže. Existují rovněž tzv. partitioned survival modely (též semi-Markovovy modely), které nepracují s jednotlivými cykly, ale odhadují kohortu pacientů přímo na základě podílu pacientů v jednotlivých jasně definovaných a vzájemně se vylučujících stavech (např. onkologické modely: stav bez progresu, progresu a úmrtí).

## 2. Discrete event simulation models; DES modely

Na rozdíl od Markovových kohortových modelů, modelace typu DES pracuje na úrovni každého pacienta, podobně jako Markovovy mikrosimulační modely. Na rozdíl od Markovových modelů, které pracují s fixním obdobím (délka jednoho cyklu), DES modely pracují s flexibilním časovým obdobím a odhadují čas do vzniku další události individuálně u každého pacienta (tzv. time-to-event estimation). Tyto modely lépe popisují jednotlivé interakce mezi pacienty (individuí), populací a prostředím. Jsou výrazně náročnější na vstupní data a také na software. DES jsou často využívány v případě, že nelze příslušný zdravotní problém popsat v rámci izolovaných zdravotních stavů (jejichž počet je obvykle omezený), může nastat více událostí v jeden čas, jde o vzájemně se ovlivňující stavy, nebo když minulé události přímo ovlivňují události budoucí, protože v těchto případech jsou Markovovy modely limitující. Atraktivita DES modelů a jejich využití v rámci zdravotně-ekonomického hodnocení stoupají v čase.

## 3. Dynamic transmission models

Jedná se o populační model hodnotící většinou vývoj infekčních onemocnění, způsobu nákazy a přenosu infekce v populaci a preventivní programy – především očkování apod.

# I.10.1 Markovovy kohortové modely

V rámci konstrukce Markovových kohortových modelů existuje několik kroků, s nimiž je třeba se při tvorbě modelu vypořádat.

### 1. *Výběr zdravotních stavů, které nejlépe popisují onemocnění a výsledek modelovaných intervencí (health states) a struktury modelu*

Konkrétní zdravotní stavy a jejich počet jsou závislé na komplexnosti onemocnění, resp. hodnocené a porovnávané technologie. Je třeba pamatovat na to, aby se jednotlivé stavy vzájemně vylučovaly a aby se odlišovaly co do nákladů a přínosů (outcomes), které se v příslušném zdravotním stavu realizují.

### 2. *Určení směru přechodu mezi těmito zdravotními stavy (transition)*

Pro usnadnění a lepší představu si lze za tímto účelem vytvořit tabulky přechodových pravděpodobností a grafická znázornění (diagramy) jednotlivých stavů.

### 3. *Výběr délky cyklu a celkového počtu cyklů, tedy časového horizontu*

Cyklos by měl být adekvátně dlouhý, aby dokázal dostatečně popsat jednotlivé změny, které se během této doby (délky jednoho cyklu) stanou. Časový horizont by pak měl být adekvátní k povaze onemocnění; v dnešní době se již zcela jednoznačně preferuje celoživotní pohled na dané onemocnění v rámci zdravotně-ekonomického hodnocení, pokud je onemocnění chronické, nevyléčitelné nebo ovlivňující budoucí zdravotní stav pacienta. Na druhou stranu je rovněž nutno brát v potaz nejistotu spojenou s extrapolací dat za časový horizont dostupné klinické evidence.

### 4. *Pravděpodobnost změny zdravotních stavů (transition probabilities)*

Zdrojem pro tyto údaje pak bývají samotné RCT, resp. metaanalýzy, a nepřímá srovnání (MTC, NMA). V případě užití pravděpodobnosti na čas závislé jsou křivky prezentující výskyt sledované události, Kaplanovy-Maierovy křivky, parametrizovány a projektovány do delšího horizontu pomocí analýz přežití (viz kapitola I.7.4.2).

Při užití konkrétních vstupních hodnot (pravděpodobností přechodu) je nutné odlišovat mezi pravděpodobností výskytu za určité časové období (tzv. „probability“ – číslo od 0 do 1) a mírou/intenzitou výskytu určité události (tzv. „rate“ – jakékoli číslo vyjadřující počet událostí za určité období). Na rozdíl od pravděpodobností mohou být „rates“ jednoduše sčítány či násobeny, protože ve jmenovateli obsahují údaj o čase (tzv. pacientoroxy), na rozdíl od pravděpodobností.

### 5. *Identifikace nákladů a přínosů (outcomes) pro každý zdravotní stav*

Již při tvorbě samotné koncepce Markovova modelu a jednotlivých zdravotních stavů je třeba pamatovat na to, abychom tyto stavy uměli popsat právě s ohledem na jejich nákladovost a přínosy (outcomes) – nejčastěji pomocí kvality života (QoL).

### 6. *Výběr počáteční distribuce pacientů v jednotlivých stavech*

Důležitým krokem při tvorbě Markovova modelu je určení počáteční proporce pacientů v jednotlivých stavech, což je často dáno výchozí charakteristikou patientské populace, na kterou analýzu/modelaci provádíme. Všichni pacienti mohou začínat v jednom stavu (u onkologických modelů např. ve stavu bez progresu), nebo mohou pacienti začínat proporčně v jednotlivých stavech například dle rozvrstvení počáteční závažnosti onemocnění (např. dle HAQ) nebo dle výsledků z provedené klinické studie (např. dle míry odezvy na léčbu, ACR 20/50/70 nebo PASI 50/75/90/100 aj.).

## I.11 DISKONTACE

*Náklady a přínosy by měly být za horizontem jednoho roku diskontovány pomocí diskontní míry, která je nejčastěji uvažována ve výši 3 %.*

Diskontace je metoda používaná k úpravě budoucích nákladů a přínosů na jejich současnou hodnotu. Důvodem pro diskontování je skutečnost, že jednotlivci i lidstvo jako celek preferují současnost před budoucností (tzv. časová preference), a odložení „dnešních“ požitků na úkor požitků budoucích má svoji cenu. Je nutné rozlišovat mezi diskontací, která vychází z preference současnosti nad budoucností, a odlišností cenových hladin (inflace) v jednotlivých časech, která se upravuje očištěním o inflaci na finanční částky v daném roce (viz kapitola I.9.4).

Důvod pro diskontování nákladů byl nastíněn výše, je jím především odměna za vzdání se současné spotřeby. Nicméně u přínosů nemusí být smysl diskontování na první pohled jednoznačný. Hlavními důvody pro diskontování přínosů jsou především: i) zbohatnutí budoucích generací a možnosti dovolit si více dražších a účinnějších technologií, ii) technologický pokrok, kdy bude možné v budoucnu léčit stejné obtíže účinněji, a iii) preference pacientů samotných, kteří si svého budoucího zdraví váží méně než dnešního (viz prevalence kouření, konzumace alkoholu, epidemie obezity aj.).

Diskontní míra se nejčastěji odvozuje z bezrizikové úrokové míry (např. u státních dluhopisů). Obvyklá výše diskontní sazby je 3 %, přičemž diskontace nákladů i přínosů bývá na stejné úrovni. Použije-li se jiná míra diskontace, je třeba ji zdůvodnit. V analýze senzitivity se zmíní vliv diskontace (uvedou se výsledky při užití nulové diskontace a 5% diskontace). V časovém horizontu kratším než jeden rok se diskontace neprovádí.

## I.12 VÝSLEDKY ZDRAVOTNĚ-EKONOMICKÉHO HODNOCENÍ

*Výsledky zdravotně-ekonomických analýz by měly být prezentovány transparentně. Je třeba popsat všechny významné vstupy do analýzy, metodiku jejich zpracování, dílčí výsledky, kompozitní výsledek (inkrementální poměr nákladů a přínosů a zjištěnou nejistotu analýzy). Autor by měl otevřeně diskutovat nedostatky a limitace analýzy.*

### I.12.1. Prezentace výsledků/transparence

Všechny výsledky musí být uvedeny nejprve v detailech bez sumarizace, poté sumarizované a až úplně nakonec musí být uvedeno hodnotové sumarizované vyjádření (tabulka I.12.1). Je výhodou, když pro relevantní alternativy je uvedena pravděpodobnost, se kterou se jednotlivé klinické výsledky dostaví. Výsledky nákladové efektivity jsou předkládány ve formě přírůstkové analýzy ICER/ICUR (incremental cost-effectiveness ratio/incremental cost-utility ratio).

Zpráva má být sepsána přiměřeně podrobně, jasně a transparentně, aby byl příjemce schopen přesně a správně sledovat, co a proč bylo učiněno v jednotlivých krocích, a aby byl popřípadě schopen analýzu sám reprodukovat. Vždy by měla být uvedena část „Diskuse“, věnovaná jednotlivým omezením/limitacím vyhodnocení pro jednotlivé metody a předpoklady. Nakonec musí být jasně uvedeno, kdo a kdy studii prováděl a kdo její provedení financoval.

Celá struktura zprávy hodnocení nákladové efektivity by měla logicky následovat postup přípravy a sestavení vstupních dat. Níže je obecný návrh uspořádání zprávy. V každé kapitole by měl autor zdůvodnit, proč zvolil právě tento postup a jaké jsou případné alternativy.

tabulka I.12.1 **Příklad prezentace výsledků analýzy nákladové efektivity**

Náklady	Scénář XXX		
	Hodnocená intervence	Komparátor 1	Rozdíl
Farmaceutické			
Symptomatická léčba			
Návštěvy lékaře			
Diagnostika			
Hospitalizace			
Nežádoucí účinky			
Léčba po progresi			
Celkem náklady			
QALY			
Stav 1			
Stav 2			
Stav 3			
Celkem QALY			
LYG			
Stav 1			
Stav 2			
Stav 3			
Celkem LYG			
ICER (Kč/QALY)			

1 Cíl hodnocení

2 Cílová/hodnocená populace

3 Perspektiva analýzy

4 Typ analýzy (popis metodiky, použitý software, délka cyklu apod.)

5 Hodnocená intervence a komparátor(y)

6 Formát výsledků (outcomes)

7 Časový horizont

8 Zdrojová data účinnosti

9 Kvalita života/utility

10 Náklady (resource use, costing)

11 Diskontace

12 Výsledek (cost-consequence, ICER)

13 Analýza senzitivity

14 Limitace analýzy, diskuse



## I.12.2 Základní scénář incremental cost-effectiveness ratio/kvadranty

### I.12.2.1 Incremental cost-effectiveness ratio

Výsledky nákladové efektivity se nejčastěji prezentují ve formě inkrementálních nákladů (C) versus inkrementálních přínosů (E) – tzv. incremental cost-effectiveness ratio (ICER) je kalkulován následovně:

$$ICER = \frac{(Costs_H - Costs_K)}{(Effectiveness_H - Effectiveness_K)} = \frac{\Delta Costs}{\Delta Effectiveness} = \frac{\Delta C}{\Delta E}$$

kde H označuje hodnocenou a K porovnávanou intervenci.

ICER je interpretován jako dodatečné náklady za zisk jednoho dodatečného QALY.

Výsledek může být prezentován numericky, vyjádřeno v Kč za QALY, nebo graficky, pomocí tzv. incremental cost-effectiveness plane s příslušnou numerickou hodnotou ICER.

### I.12.2.2 Cost-effectiveness plane – kvadranty

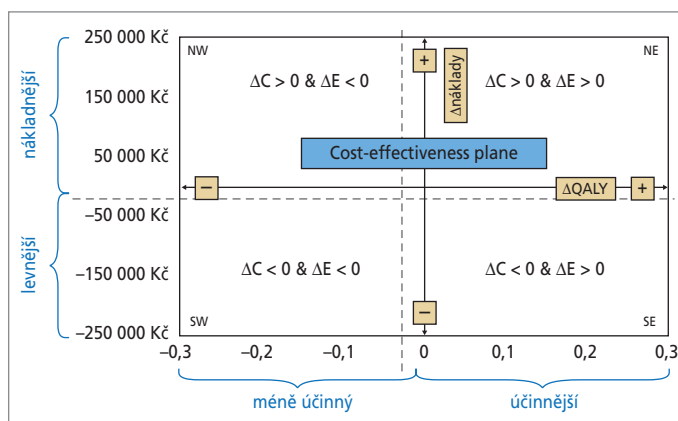
V rámci incremental cost-effectiveness plane (obrázek I.12.1) rozlišujeme 4 kvadranty, kam může výsledek nákladové efektivity náležet. V praxi se lze setkat s různým označením těchto kvadrantů – podle světových stran (north-east [NE], south-east [SE], south-west [SW], north-west [NW]), nebo numericky (I.–IV. kvadrant). V češtině se také často používá označení pravý horní, pravý dolní, levý dolní a levý horní kvadrant.

### I.12.3 Nákladově efektivní intervence – shrnutí

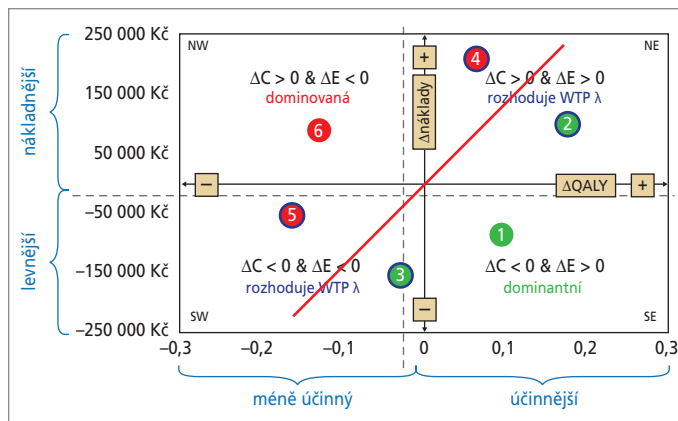
Výsledky vyskytující se v pravém dolním kvadrantu jsou vždy nákladově efektivní, respektive dominantní, neboť hodnocená intervence je účinnější a zároveň méně nákladná než porovnávaná terapie. Výsledky v levém horním kvadrantu značí, že je hodnocená intervence méně účinná a zároveň nákladnější než porovnávaná terapie – v tomto kvadrantu označujeme hodnocenou intervenci za nákladově neefektivní, respektive dominantovanou. V ostatních případech rozhoduje o nákladové efektivitě použitá hranice ochoty platit. Možné výsledky jsou shrnuty na obrázku I.12.2, v tabulce I.12.2 a níže:

- $\Delta C < 0$ ;  $\Delta E > 0$   
→ intervence je jednoznačně nákladově efektivní, resp. je **dominantní**
- $\Delta C > 0$ ;  $\Delta E < 0$   
→ intervence je jednoznačně nákladově NE-efektivní, resp. je **dominovaná**
- $\Delta C > 0$ ;  $\Delta E > 0$  nebo  $\Delta C < 0$ ;  $\Delta E < 0$   
→ nelze jednoznačně rozhodnout o nákladové efektivitě – **rozhodnutí závisí na prahové hodnotě  $\lambda$  (hranici ochoty platit)**
- $\Delta C > 0$ ;  $\Delta E > 0$   
→ intervence je nákladově efektivní, jestliže  $\frac{\Delta C}{\Delta E} < \lambda$   
→ intervence je nákladově NE-efektivní, jestliže  $\frac{\Delta C}{\Delta E} > \lambda$
- $\Delta C < 0$ ;  $\Delta E < 0$   
→ intervence je nákladově efektivní, jestliže  $\frac{\Delta C}{\Delta E} > \lambda$   
→ intervence je nákladově NE-efektivní, jestliže  $\frac{\Delta C}{\Delta E} < \lambda$

obrázek I.12.1 Incremental cost-effectiveness plane



obrázek I.12.2 Grafické znázornění možných výsledků



tabulka I.12.2 Shrnutí interpretace výsledků

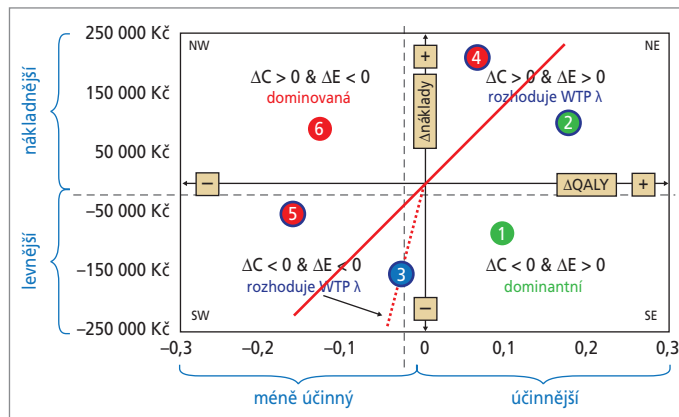
Scénář	KVADRANT	$\Delta C$	$\Delta E$	$\Delta C/\Delta E \sim \lambda$
1	SE	$\Delta C < 0$	$\Delta E > 0$	Nákladově efektivní, resp. dominantní intervence
2	NE	$\Delta C > 0$	$\Delta E > 0$	$ICER < \lambda$ , nákladově efektivní intervence
3	SW	$\Delta C < 0$	$\Delta E < 0$	$ICER > \lambda$ , nákladově efektivní intervence – viz kap. I.12.4
4	NE	$\Delta C > 0$	$\Delta E > 0$	$ICER > \lambda$ , nákladově NE-efektivní intervence
5	SW	$\Delta C < 0$	$\Delta E < 0$	$ICER < \lambda$ , nákladově NE-efektivní intervence
6	NW	$\Delta C > 0$	$\Delta E < 0$	Nákladově NE-efektivní, resp. dominantovaná intervence

## I.12.4 Levý dolní kvadrant

ICER v levém dolním kvadrantu interpretujeme jako úsporu za ztrátu jednoho QALY (tzv. savings per QALY lost). Hranice ochoty platit v tomto kvadrantu bude spíše hranice určující, jak vysoká musí být úspora nákladů plynoucí ze ztráty 1 QALY (obrázek I.12.3).

Vzhledem k tomu, že lidé jsou více odmítaví ke ztrátě něčeho, co již jednou získali, úspora plynoucí ze ztráty 1 QALY by měla být vyšší než náklady, které je společnost ochotná věnovat na zisk 1 QALY. Hranice ochoty platit (ztratit) v levém dolním kvadrantu bude vyšší než hranice ochoty platit u účinnějších terapií; tedy ne „o tolik“ nižší E, a naopak „spíše“ výrazněji nižší C u hodnocené intervence. V této situaci však lze aplikovat teoretický Kaldor-Hicksův kompenzační princip, kdy ač si pacienti vlivem zavedení nové intervence mírně pohorší, systém vlivem vysokých úspor může kompenzovat ztrátu jinými zdravotními intervencemi.

obrázek I.12.3 Levý kvadrant a hranice ochoty platit



## I.12.5 Net monetary a health benefit

Výsledky analýzy nákladové efektivity lze snadno interpretovat také za použití tzv. net monetary benefitu (NMB) nebo net health benefitu (NHB). Jedná se o nástroj, který kombinuje náklady (C), přínosy (E) a hranici ochoty platit ( $\lambda$ ) do jednoho parametru.

$$\Delta NMB = \lambda \times \Delta E - \Delta C$$

$$\Delta NHB = \Delta E - \frac{\Delta C}{\lambda}$$

Pokud je  $\Delta NMB, \Delta NHB > 0$ , pak intervenci označujeme jako nákladově efektivní.

Tato metoda vyjádření výsledku umožňuje porovnat více intervencí mezi sebou. Intervence s nejvyšším NMB/NHB je nejvíce nákladově efektivní. ( $NMB_1 > NMB_2 > NMB_3 \rightarrow$  intervence 1 je nákladově efektivnější než intervence 2 a 3).

## I.13 VALIDITA A PŘESNOST VÝSLEDKŮ

*Součástí farmakoekonomického hodnocení je zhodnocení nejistoty matematického (ekonomického) modelu. Nejistota může plynout z použitého typu modelu, jeho struktury a předpokladů, ale rovněž i ze všech proměnných použitých v hodnocení (tj. účinnost, bezpečnost, náklady, utility, demografické charakteristiky aj.). Nejistota by měla být zhodnocena jak jednocestnou změnou, tak i změnou všech těchto parametrů najednou (simulace Monte Carlo).*

Ve farmakoekonomickém hodnocení musí být dobře popsán problém nejistoty (vstupních dat), a to zejména jaké chyby mohly při výběru pacientů nebo při definování předpokladů, které mohly, ale nemusely být správné, ovlivnit výsledky. Chyby ve vstupních datech se mohou zohlednit pomocí intervalů spolehlivosti (např. 95% intervaly spolehlivosti) nebo směrodatné chyby průměru (S.E./S.E.M.) příslušných průměrných hodnot. Je doporučeno, aby autoři hodnocení používali takové metody, při kterých se mění všechny vstupující faktory, např. simulaci Monte Carlo.

Analýza senzitivity je způsob, jak zkoumat dopad nepřesnosti na výsledky farmakoekonomického hodnocení. Může být zkoumán vliv jedné proměnné (jednocestná analýza senzitivity, one-way sensitivity analysis, OWSA), dvou a více proměnných (vícecestná analýza senzitivity, multi-way sensitivity analysis, MWSA), všech proměnných na základě průměru a rozložení dat (Monte Carlo simulace), nebo může být zkoumáno odlišné nastavení, předpoklady a struktura modelu (analýza scénářů). Méně využívanou analýzou senzitivity je poté prahová analýza (threshold analysis), která zkoumá, při jakém nastavení je ještě výsledek zdravotně-ekonomického hodnocení nákladově efektivní.

### I.13.1 Pravděpodobnostní analýza senzitivity

Pravděpodobnostní analýza senzitivity (PSA, též simulace Monte Carlo) představuje analýzu, během které je zkoumán vliv více proměnných najednou (ideálně všech). Proměnné vycházejí z průměrných hodnot a daných rozložení (distribucí), které by měly brát v potaz směrodatné chyby (S.E.) průměrných hodnot; při nedostupnosti S.E. lze použít předpoklad o rozložení dat (např.  $\pm 20\%$ ).

Výběr distribucí pro jednotlivé proměnné by měl odpovídat běžnému průběhu daných proměnných a jejich logickým ohraničením. Přirozeně se vždy nabízí normální distribuce, ta však může znamenat nabytí nesmyslných hodnot (např. záporné hodnoty u nákladů, utility vyšší než 1 aj.). Například pro kvalitu života (utility) by měly být vybírána distribuce beta, která je ohraničena mezi 0 a 1, pro náklady by měla být vybírána distribuce gamma, která nabývá hodnot od 0 do nekonečna, nebo u dat o účinnosti a bezpečnosti používajících logistickou regresi můžeme použít logaritmickou distribuci. U parametrů, mezi kterými existuje významná korelace (např. analýza přežití), je

výhodné jejich směrodatné chyby očistit pomocí tzv. Choleského dekompozice, jinak dochází k významnému nadhodnocení nejistoty v modelu (S.E. jsou příliš velké). Při tvorbě PSA by měl být vždy výběr jednotlivých distribucí zdůvodněn a diskutován.

Každá jednotlivá simulace vybere na základě náhodného čísla a zvolené distribuce hodnotu každé proměnné vstupující do PSA. Takto se provede alespoň 1 000, ale spíše více simulací tak, aby bylo dosaženo stability výsledků a výsledek nebyl ovlivněn výběrem náhodných čísel. Výsledek každé simulace je zobrazen na grafu inkrementálních nákladů a přínosů (cost-effectiveness plane, CEP), v podobě inkrementu QALY a nákladů. Takto jsou CEP zobrazeny všechny provedené simulace, přičemž by zde měla být i přímka hranice ochoty platit, která vizuálně ukáže, kolik přibližně simulací je nákladově efektivních. Na základě provedených simulací se vygeneruje křivka nákladové efektivity (cost-effectiveness acceptability curve, CEAC), která udává, s jakou pravděpodobností je hodnocená intervence nákladově efektivní v porovnání s komparátorem či komparátory při zvolené hranici ochoty platit (willingness-to-pay, WTP/value of ceiling ratio).

Dále by měl být v analýze ukázán průměrný ICER (tzv. stochastický) ze všech provedených simulací, vypočtený jako podíl průměrných inkrementálních nákladů a průměrného inkrementálního QALY (nikoliv ICER jednotlivých simulací, protože ty mohou nabývat kladných hodnot i při záporných inkrementálních nákladech a QALY). Tento stochastický ICER by měl být porovnán s výsledkem ze základního scénáře, tzv. deterministickým ICER. Pokud se tyto dvě hodnoty odlišují, měl by tvůrce analýzy popsat, proč se odlišují (např. z důvodů šikmosti dat) a zda nenastala při výpočtech chyba.

### I.13.2 Jednocestná analýza senzitivity

Nejjednodušší formou analýzy senzitivity je jednocestná analýza. To znamená, že se postupně mění každý klinicky i ekonomicky relevantní parametr vstupující do hodnocení v určitém intervalu, ideálně ve svých 95% konfidenčních intervalech. Při nedostupnosti dat o přesnosti průměru lze použít i předpoklad o rozpětí (např.  $\pm 30\%$ ). Každý takový zvolený interval musí vykazovat klinickou i ekonomickou relevanci. Výsledky se prezentují ve formě tornádového grafu, ale mohou být znázorněny i pomocí tabulky, kde budou uvedeny konkrétní hodnoty pro horní a dolní mez zvolených rozpětí.

### I.13.3 Vícecestná analýza senzitivity

Další možností je vícecestná analýza senzitivity (dvou a více parametrů), kdy jsou tyto parametry postupně měněny, a jednotlivé výsledky tak představují těsnou závislost na zvolených parametrech. Tyto parametry, a především jejich rozmezí, pak musí být voleny velice citlivě s racionálním klinickým a ekonomickým odůvodněním. V rámci vícecestné analýzy lze provést i analýzu nejlepšího a nejhoršího scénáře (tzv. best-case nebo worst-case scenario), tato metoda nicméně není příliš využívána, protože výskyt takovýchto situací je vysoce nepravděpodobný.

### I.13.4 Analýza scénářů

Analýza scénářů má za cíl zhodnotit efekt odlišného nastavení zdravotně-ekonomického hodnocení a jeho vliv na výsledky ze základního scénáře. Může se jednat například o odlišnou strukturu modelu (vynechání/zahrnutí zdravotního stavu), jinou volbu křivek v analýze přežití, použití odlišného zdroje dat (například utilit, nákladů, klinické studie) a jiných klíčových skutečností modelu.

### I.13.5 Validace výsledků

Zdravotně-ekonomické hodnocení by se mělo věnovat rovněž validaci výsledků, především interní a externí validaci. Interní validace zkoumá, zda model pracuje tak, jak je zamýšleno, a nevznikají nereálné nebo nesmyslné výpočty a následně i výsledky. Externí validace poté zkoumá, zda jsou výsledky daného modelu v souladu s klinickou praxí (např. skutečným přežíváním pacientů) nebo s výsledky dříve vytvořených modelů u stejných intervencí. Pokud jsou nalezeny významné odlišnosti například v zisku QALY/LYG, měly by být tyto odlišnosti diskutovány a mělo by být zdůvodněno, proč nastaly.

## I.14 PŘENOSITELNOST ZDRAVOTNĚ-EKONOMICKÉHO HODNOCENÍ

*Zdravotně-ekonomická hodnocení jsou obecně nepřenositelná. Za přenositelné lze považovat výsledky klinických a empirických studií, hodnoty utilit či vybrané charakteristiky pacientů, za zcela nepřenositelné potom jednotkové náklady či čerpání zdrojů zdravotní péče.*

Mechanické přenášení výsledků zahraničních zdravotně-ekonomických hodnocení do podmínek České republiky je velice nevhodné. Při adaptaci zahraničních hodnocení je nezbytné zohlednit charakter klinické praxe, intenzitu čerpání péče a výši nákladů, definici cílové skupiny a další klíčové předpoklady. Tudíž není možné aplikovat a přejímat závěry o pozitivním či negativním rozhodnutí o nákladové efektivitě v jiných systémech jiných agentur bez adaptování globálního zdravotně-ekonomického hodnocení s lokálními vstupy, či alespoň bez podrobné rozvahy.

Za přenositelná data se obecně považují výsledky klinických a empirických studií, dále jsou přenositelné hodnoty utilit, avšak preferuje se použití hodnot utilit z geograficky a socio-ekonomicky nejbližších zdrojů/států (v rámci zemí EU, UK je preferováno).

Za data obecně nepřenositelná se považují výchozí charakteristiky cílové populace (mortalita, morbidita, další epidemiologické ukazatele), klinická praxe (např. sekvence léčby, použití léčivých přípravků), jednotkové náklady a čerpání zdrojů (resource use).

V případě přenosu jakýchkoliv zdrojových dat ze zahraničí je zřejmou povinností předkladatele studie takový postup podrobně odůvodnit a diskutovat v analýze/analýzách senzitivity.

## KAPITOLA II: ANALÝZA DOPADU NA ROZPOČET

### II.1 PŘEDMĚT A CÍL EKONOMICKÉHO HODNOCENÍ

Analýza dopadu na rozpočet (budget impact analysis, BIA) je nedílnou součástí komplexního farmakoekonomického hodnocení nové technologie před jejím vstupem na trh, resp. zařazením do úhradového systému. Tato analýza stanovuje v daném časovém období finanční dopad nové (ale i stávající) technologie na zdravotní systém s omezenými zdroji. Konkrétně definuje, jak se změní čerpání zdrojů, resp. celkové náklady, po zavedení nové technologie na trh nebo při změnách spojených s odlišným použitím technologie u specificky velké cílové populace pacientů, která má být léčena.

V rámci rozhodovacího procesu o zařazení nové technologie do systému úhrad má analýza dopadu na rozpočet významné postavení a je typem analýzy, který zajímá plátce (tj. zdravotní pojišťovny) i ostatní osoby odpovědné za rozpočet.

V neposlední řadě je nutné poznamenat, že BIA není variantou k analýze nákladové efektivity, nýbrž ji doplňuje a využívá rovněž i některé společné zdroje vstupních údajů (např. náklady).

### II.2 PERSPEKTIVA HODNOCENÍ

*Zvolená perspektiva hodnocení by měla odpovídat účelu, tedy rozpočtové perspektivě, a může zahrnovat jak celospolečenskou, tak také užší perspektivu (například plátce zdravotní péče).*

*Analýza pro účely zařazení do úhrad by měla být v podmínkách České republiky realizována z perspektivy plátců zdravotní péče.*

Perspektiva analýzy by měla odrážet její účel, definuje přitom zdroje spotřebovávané cílovou populací pacientů, resp. příslušné náklady. V kontextu úhrad je obecně doporučována perspektiva plátce zdravotní péče, v podmínkách České republiky se tedy jedná o perspektivu veřejného zdravotního pojištění. Analýzu je možné realizovat i z jiných perspektiv (např. státu, celospolečenské, pacienta, nemocnice), to je však nutné patřičně odůvodnit a prezentovat všechny údaje odděleně.

### II.3 DEFINICE CÍLOVÉ POPULACE

*Cílová populace by měla být definována na základě indikací/indikací, kde je očekávané místo v terapii hodnocené intervence, zároveň pro tuto populaci musí existovat důkazy o bezpečnosti a účinnosti dané technologie.*

Cílová populace je definována jako skupina osob s určitým zdravotním problémem a se svými charakteristikami (věk, pohlaví, komorbidity, závažnost/stadium onemocnění aj.), pro kterou je daná technologie v daném časovém horizontu určena.

Odvození velikosti vhodné populace pro danou technologii musí být podloženo verifikovatelnými zdroji (např. publikovanými [epidemiologickými] údaji z literatury, údaji z registrů nebo databází či odborným posouzením klinických expertů) a musí odrážet skutečnou velikost populace (se všemi restrikcemi), která bude danou technologií v daném časovém horizontu zasažena. Pro odhad cílové populace lze tedy využít tzv. top-down přístup, kdy je velikost vhodné populace odvozena s využitím epidemiologických údajů „seshora“ z celé populace, která se následně omezuje dle jednotlivých charakteristik pacientů, a to na základě prevalence, incidence a mortality aj. Cílovou populaci lze také odvodit s využitím tzv. bottom-up přístupu, kdy je velikost vhodné populace z databází/registrů známa (na základě počtu pacientů, kteří již obdrželi stávající technologii).

V neposlední řadě je nutné odhadnout dynamiku penetrace hodnocené technologie do současného trhu, resp. určit, jak bude hodnocená technologie nahrazovat stávající alternativu. V případě, že zde existují obdobné konkurenční technologie, které mají nahradit stávající alternativu, lze kalkulovat s jejich specifickým podílem na trhu. Pokud je nová technologie převratná např. v léčbě dané populace pacientů, měla by dynamika pronikání na trh odpovídat i potřebě a vysoké poptávce po takovéto technologii.

### II.4 POPIS INTERVENCE/TECHNOLOGIE

*Technologie by měla být popsána v dostatečném detailu, aby ji bylo možné odlišit od komparované technologie a byl tak dán kontext celé analýze.*

Hodnocená technologie by měla být dostatečně popsána, co se týče jejích technických charakteristik, způsobu aplikace, indikace, úhradového statusu a dávkovacího režimu, tak, aby ji bylo možné odlišit od stávající alternativy a posoudit pro BIA významné odlišnosti.

### II.5 POPIS A VÝBĚR KOMPARÁTORU

*Preferovaným komparátorem by měl být standardní přístup v terapii, diagnostice aj. v závislosti na typu hodnocené technologie.*

*V analýze dopadu na rozpočet by měla být srovnávána situace, kdy studovaná technologie je součástí terapeutického mixu, se situací, kdy studovaná technologie součástí terapeutického mixu není, a to vše v kontextu zvolené perspektivy analýzy.*

Komparátorem je obvykle rutinně poskytovaná péče (terapeutická/diagnostická/terminální aj.) široce využívaná v klinické praxi u cílové skupiny pacientů v rámci zvolené perspektivy. Pro BIA však může existovat více než jeden relevantní komparátor, a ten by měl korespondovat s komparátorem/komparátory v analýze nákladové efektivity (není to však pravidlem; jestliže v CEA existuje hlavní komparátor, pak BIA spíše častěji tíhne k vyjádření komparátoru jakožto terapeutického mixu – dle zastoupení na trhu u cílové populace pacientů). Výběr komparátoru/komparátorů by měl být jasně a dostatečně odůvodněn.

Komparátorem může být technologie, která je v dané indikaci v podmínkách České republiky hrazena z prostředků veřejného zdravotního pojištění (trvale, dočasně, individuálně – pokud je to dostatečně zdůvodněno).

## II.6 ČASOVÝ HORIZONT

*BIA by měla hodnotit roční finanční dopad dané technologie ideálně v rámci pětiletého časového horizontu.*

BIA by měla být realizována po dobu relevantního časového horizontu, který je spojen s plánováním. Obvykle se volí pětiletý časový horizont s roční stratifikací jednotlivých vstupních údajů, potažmo i výsledků analýzy, ale některé analýzy pracují i s tříletým časovým horizontem, nebo naopak s delším časovým horizontem, než je právě 5 let.

Pro účely analýzy senzitivity/scénářů se může při přijetí jistých předpokladů zvolit i delší časový horizont k dosažení ustáleného stavu, ve kterém se teprve např. projeví možné úspory dané technologie v důsledku vyvarování se určitým událostem.

## II.7 NÁKLADY

*Náklady, které jsou zahrnuty do BIA, by měly odpovídat zvolené perspektivě zdravotně-ekonomického hodnocení. Metodika, pomocí které byly náklady odvozeny, by měla být jasně popsána.*

V souvislosti se zvolenou perspektivou BIA, tedy perspektivou plátce, by měly být identifikovány a zahrnuty všechny relevantní náklady, tedy ty přímé, související s využitím hodnocené a porovnávané technologie a také s předmětným onemocněním. Konkrétně jsou zahrnuty náklady na léky založené na průměrné délce podání či době do progresu, ale také náklady na aplikaci, léčbu nežádoucích účinků nebo na indukovanou ambulantní či nemocniční péči související například s progresí nemoci a další. Pokud jsou ostatní náklady (např. na ambulantní péči) stejné u hodnocené a porovnávané technologie, pak lze konzervativně uvažovat pouze náklady na hodnocenou a porovnávanou intervenci.

Metodické požadavky na kalkulaci nákladů jsou shodné s těmi, které byly diskutovány v analýze nákladové efektivity.

V případě, že je osvojena jiná perspektiva než perspektiva plátce, je nutné zohlednit pro ni relevantní náklady, například u celospolečenské perspektivy se do kalkulace zahrnují i náklady nepřímé.

Obecně se v rámci BIA doporučuje neprovádět diskontaci nákladů, protože tvůrce rozpočtů zajímá skutečný finanční dopad na rozpočet v jednotlivých časových bodech (v ročních intervalech v rámci pětiletého horizontu).

## II.8 MODEL DOPADU NA ROZPOČET

*Použitý model by měl být jasně popsán včetně všech předpokladů a vstupních údajů. Měly by být modelovány dvě situace: první, která odráží současný stav, a druhá, kdy se nová technologie dostává k pacientům/cílové populaci.*

Podobně jako u analýzy nákladové efektivity bývá ke stanovení dopadu na rozpočet využito modelování, protože tak lze lépe definovat cílovou populaci, zahrnout relevantní komparátor i relevantní náklady, provést modelaci v rámci vhodného časového horizontu, různé scénáře aj.

Model by měl být dostatečně popsán se všemi svými předpoklady, v analýze senzitivity/scénářů by měl být testován dopad změn vstupních parametrů na výsledky.

Obvykle jsou modelovány dvě situace, tedy stávající stav (svět bez dané technologie) a situace, kdy dochází k osvojení si hodnocené technologie u dané skupiny pacientů (svět s danou technologií). Oba případy jsou v čase spojeny se změnami velikosti cílové populace, podílu jednotlivých technologií na trhu nebo změnami v čerpané péči apod. Následně může dojít k vyčíslení nákladů a k vyjádření rozdílu nákladů spojených s hodnocenou a porovnávanou technologií.

## II.9 VÝSLEDKY

### II.9.1 Prezentace výsledku

*Výsledky analýzy by měly být prezentovány ve formě inkrementu/dekrementu nákladů, který je generován po případném zavedení nové technologie do systému úhrad či při změnách, které jsou spojeny s jejich novým použitím.*

V rámci výsledků BIA by měl být prezentován dopad do rozpočtu vyjádřený v peněžních jednotkách (tj. v České republice v Kč) v jednotlivých letech odděleně pro obě výše popsané situace, tedy pro stávající stav a situaci, kdy dochází k osvojení si hodnocené technologie. Jednotlivé náklady mohou být prezentovány i ve větší míře detailu (jako náklady na léčiva, náklady na podání, náklady na nežádoucí účinky, náklady na komplikace atd.). Současně by v každém roce měl být zachycen počet pacientů, u nichž byla použita daná technologie.

Výsledek analýzy je opět prezentován pro každý rok zvlášť a je vyjádřen ve formě čistého dopadu na rozpočet, který je daný jako rozdíl mezi náklady na nový stav věci a náklady na stávající stav věci.

## II.9.2 Validita výsledku

*Analýza scénářů, resp. deterministická analýza senzitivity, by měla být využita k posouzení nejistoty spojené se vstupními údaji či samotným designem modelu dopadu na rozpočet. Rozsah jednotlivých údajů by měl být jasně uveden a odůvodněn.*

Za účelem vyhodnocení nejistoty by měla být provedena deterministická (jednocestná/vícecestná) analýza senzitivity, resp. analýza scénářů, která určí minimální a maximální možný čistý dopad na rozpočet plátců. Do této analýzy vstupují klíčové proměnné využívané při odvození velikosti cílové populace, jednotlivých nákladových položek, penetrace a jiné, a je tak testována parametrická, metodologická i strukturální nejistota. Rozsah jednotlivých údajů či alternativní údaje by měly být jasně uvedeny a odůvodněny.

Pro deterministickou analýzu senzitivity, resp. analýzu scénářů, platí stejná doporučení, jaká byla uvedena v rámci analýzy nákladové efektivity (viz kapitola I.13).

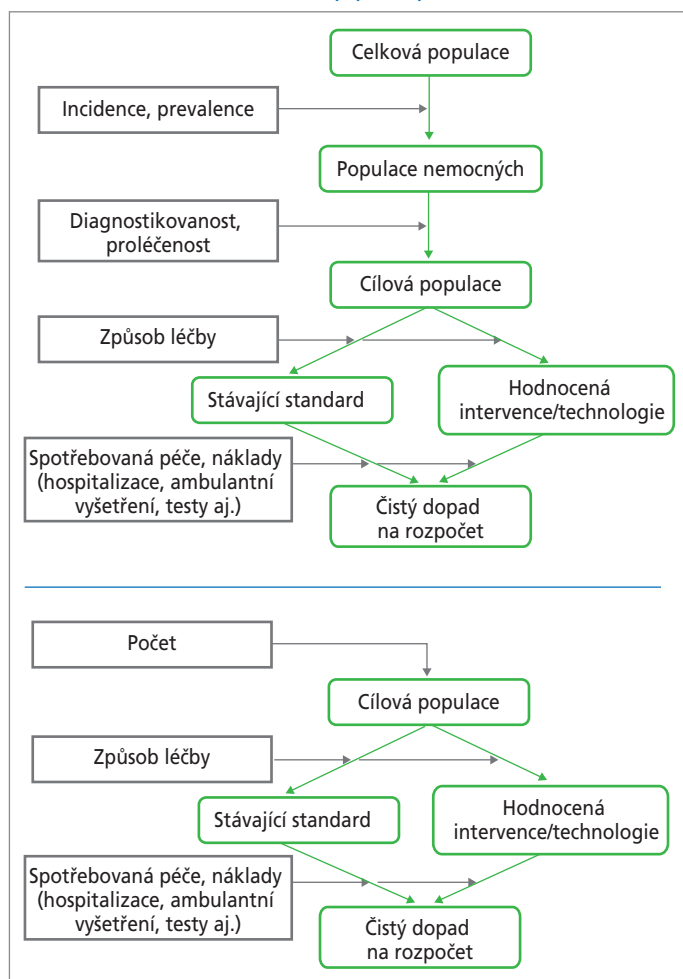
## II.10 TRANSPARENTNOST

*BIA je obecně nepřenositelná. Za přenositelné lze považovat epidemiologické údaje geograficky a socio-ekonomicky obdobných populací (tj. v rámci zemí EU), vybrané charakteristiky pacientů v klinických studiích či výsledky klinických a empirických studií.*

Pro možnost ověření zdrojových dat (např. populační charakteristiky, nahrazované intervence/technologie, popis nákladů, využití panelu expertů) platí pro BIA stejné obecné požadavky na transparentnost, resp. snadnou dohledatelnost vstupních údajů, jako v případě analýz nákladové efektivity (viz kapitola I.14).

## II.11 PŘÍLOHA

obrázek II.11.1 Schematické znázornění analýzy dopadu na rozpočet (nahore: top-down přístup, dole: bottom-up přístup)



tabulka II.11.1 Příklad prezentace výsledků analýzy dopadu na rozpočet

Rok		1	2	3	4	5
Počet pacientů						
Scénář bez XXX	Market share T 1	0	0	0	0	0
	Market share T 2					
	Market share T 3					
	Market share T 4					
	Náklady T 1	0	0	0	0	0
	Náklady T 2					
	Náklady T 3					
Scénář se XXX	Náklady T 4					
	Celkem (Kč)					
	Market share T 1					
	Market share T 2					
	Market share T 3					
	Market share T 4					
	Náklady T 1					
Náklady T 2						
Náklady T 3						
Náklady T 4						
Celkem (Kč)						
Čistý dopad na rozpočet (Kč)						



## KAPITOLA III: ZDRAVOTNĚ-EKONOMICKÉ HODNOCENÍ V ŠIRŠÍM KONTEXTU

### III.1 HRANICE OCHOTY PLATIT

*Hranice ochoty platit je mezní hodnota inkrementálního poměru nákladů a přínosů, při které je možné hodnocenou technologii ještě považovat za nákladově efektivní. Tato hodnota je specifická pro každý zdravotní systém a měla by vzniknout konsenzuální dohodou.*

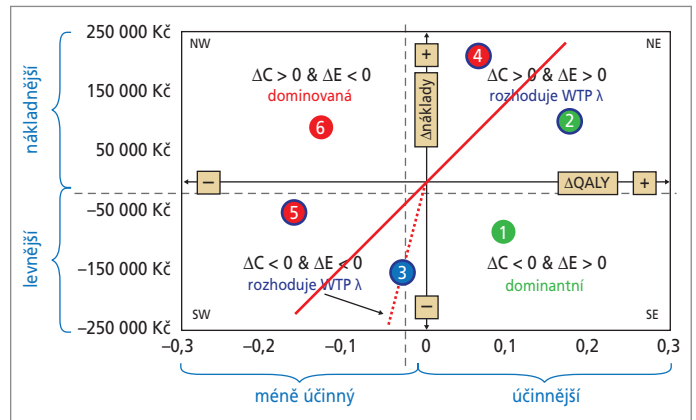
Při interpretaci výsledku zdravotně-ekonomické analýzy a její aplikaci do rozhodovacího procesu je velmi často určující tzv. hranice ochoty platit (willingness-to-pay threshold, WTP). Tato hranice určuje, zda je možné hodnocenou intervenci považovat za nákladově efektivní, či nikoliv, a tento závěr s různou váhou promlouvá do rozhodování o zařazení hodnocené technologie mezi intervence hrazené z veřejných zdrojů. Podle současných zkušeností je pro uplatňování hranice ochoty platit vhodná jen analýza cost-utility, vyjadřující přínosy ve formátu QALY.

Hranice ochoty platit se v inkrementálním cost-effectiveness plane zobrazuje přímkou protínající bod 0 a je označována  $\lambda$  (obrázek III.1.1).

Bylo popsáno několik metod, jak stanovit hranici ochoty platit, v různých časech a zemích. Jednou z možností je analyzovat minulá doporučení/rozhodnutí na základě jednoznačné metodiky a z kladných či negativních závěrů vysledovat hranici. Tento způsob byl aplikován na hodnocení NICE a výsledkem bylo rozmezí

£ 25 000 až £ 35 000. Pod dolní hranicí je vysoká pravděpodobnost přijetí dané technologie do systému hrazené péče a nad horní hranicí pravděpodobnost přijetí klesá. Tyto hranice bývají označovány jako  $\lambda_1$  a  $\lambda_2$ . Metodu dvou hranic ochoty platit uplatňuje například legislativa na Slovensku. Velmi běžné je stanovení hranice ochoty platit podle výše hrubého domácího produktu (HDP) na jednoho obyvatele. Tuto metodiku, doporučenou WHO, aplikuje v současnosti mnoho zemí střední a východní Evropy včetně České republiky. Určení hranice ochoty platit dle HDP má oproti fixní hranici ochoty platit několik výhod. Primárně nominální HDP, od kterého je  $\lambda$  odvozena, v sobě zahrnuje i obecný nárůst cenové hladiny (inflaci), tedy i cen nových zdravotních technologií; druhou výhodou je vtělení ekonomické kondice dané země do rozhodovacího procesu, kdy při zlepšující se hospodářské situaci se zvyšuje i hranice ochoty platit, a naopak při stagnaci stagnuje i hranice ochoty platit.

obrázek III.1.1 Grafické zobrazení hranice ochoty platit na inkrementální cost-effectiveness plane



### III.2 DALŠÍ KRITÉRIA PŘI VYHODNOCENÍ VÝSLEDKŮ ZDRAVOTNĚ-EKONOMICKÝCH ANALÝZ

*Hodnocení nákladové efektivity a dopadu na rozpočet je součástí komplexního posouzení zdravotnické technologie, její klinické potřeby a očekávání pacientů, míry inovace, celospolečenských a sociálních dopadů, stejně jako etických kritérií. Zdravotně-ekonomické hodnocení by z tohoto kontextu nemělo být vytrhováno.*

Při hodnocení výsledků zdravotně-ekonomických analýz je možné zohledňovat kromě výsledného poměru přínosů a nákladů (ICER) nebo čistého dopadu do rozpočtu i další kritéria. Je však nutné zmínit, že některá další kritéria mohou být již inherentně obsažena v samotných analýzách, a může tak dojít do jisté míry k *dvojitmu započtení*.

Jedním z řešení, které umožňuje vtělit ostatní kritéria do analýzy nákladové efektivity nad rámec běžné analýzy, a tedy i do rozhodovacího procesu o nových technologiích, je tzv. value-based pricing (VBP). Ve zkratce, VBP nepracuje s fixní hranicí ochoty platit, která je odvozena například od HDP, ale s flexibilní hranicí ochoty platit, která je závislá na předem definovaných kritériích nad rámec CUA/CEA. Například, s rostoucí vzácností daného onemocnění, nenaplněnou potřebou léčby nebo možností úplného vyléčení daného onemocnění roste i hranice ochoty platit dané technologie. Naopak, pokud je onemocnění dnes již úspěšně léčeno, je hranice ochoty platit za tuto intervenci nižší. Podobný systém je v současnosti velmi dobře etablován například ve Švédsku nebo v Nizozemsku. Naopak, ve Velké Británii tento systém nebyl zaveden, neboť nebylo možné mezi odlišnými zájmovými skupinami dojít ke konsensu.

Hodnocení ostatních kritérií, vyjma výše zmíněný VBP, je vhodné použít především v situacích, kdy **není možné provést relevantní analýzu nákladové efektivity**, a to například u vzácných či vysoce vzácných onemocnění, u kterých nejsou dostupná data o tvrdých hodnocených ukazatelích (outcomes), jako jsou kvalita života, mortalita pacientů aj., nebo v situacích, kdy není dostatečně dobře prozkoumán nebo není zjištělý vztah mezi zástupnými klinickými parametry a tvrdými outcomes.

Je však nutné uvést, že u většiny onemocnění lze, ač občas s použitím určitých předpokladů, vytvořit relevantní analýzu nákladové efektivity. Analýza nákladové efektivity oproti jiným analýzám (např. multikritériální analýza pro rozhodování – multi-criteria decision analysis [MCDA]), poskytuje jasnou odpověď na to, jaká je hodnota (value) daného léku, a lze ji srovnat s ostatními intervencemi. Toto srovnání je důležité i v kontextu právního rámce ČR, konkrétně zákona č. 48/1997 §15, odst. 8, který říká, že intervence s vyššími náklady a vyšším terapeutickým účinkem by měly mít tento poměr nákladů a přínosů srovnatelný s jinými terapeutickými postupy hrazenými z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Tento výsledek či srovnání nemůže MCDA z definice rozhodovateli o úhradě nabídnout.



### III.2.1 Vzácnost onemocnění

Jedním z kritérií, která není možné kvantifikovat ani zahrnout do výsledku analýzy nákladové efektivity, je vzácnost onemocnění. Lék na vzácné onemocnění (tzv. orphan drug) je definovaný prevalencí daného onemocnění nižší než 1 : 2 000 a lék na vysoce vzácné onemocnění (tzv. ultra-orphan drug) poté prevalencí onemocnění nižší než 1 : 50 000 (používáno např. v UK).

Důvodem vyšší nákladnosti těchto léčivých přípravků je menší počet léčených pacientů, přičemž náklady na výzkum a vývoj léku bývají obdobné bez ohledu na incidenci/prevalenci onemocnění. U ultra-orphan léků může nastat dokonce situace, kdy klinické studie nového léku znamenají odléčení významného počtu pacientů s daným onemocněním, a tedy další snížení patientské základny.

Naopak, vzácnost onemocnění se často může projevit právě v analýze dopadu na rozpočet, který je vlivem malého počtu pacientů snížen. V tomto ohledu ale hrají zásadní roli i samotné náklady na danou terapii. V současnosti se proto objevují názory, že by se kromě nákladové efektivity léků na vzácná onemocnění měl hodnotit ruku v ruce i dopad na rozpočet.

### III.2.2 Nenaplněná potřeba léčby

Nenaplněná potřeba léčby je definovaná jako neexistence alternativní terapie či nemožnost léčby daného onemocnění v době příchodu nového léku na trh. Nenaplněná potřeba by měla být částečně zahrnuta ve výsledcích analýzy nákladové efektivity (ICER), kde existuje vyšší léčebný potenciál, a tedy i zisk QALY. Je ovšem zřejmé, že potřeba léčby je výrazně vyšší právě v oblastech, kde žádná účinná a kauzální terapie neexistuje, než v oblastech, kde se již onemocnění účinně léčí.

### III.2.3 Sociální důsledky onemocnění a dopad na rodinu a pečovatele

Jak již bylo v těchto doporučených postupech opakovaně uvedeno, ČFES doporučuje při tvorbě analýzy nákladové efektivity a dopadu na rozpočet používat celospolečenskou perspektivu nákladů (kapitola I.9 u analýz nákladové efektivity nebo kapitola II.7 u BIA), která v sobě již zahrnuje ekonomickou kvantifikaci, i sociálních důsledků onemocnění a dopad na pacientovo okolí (např. sníženou produktivitu práce (absenteismus, presenteismus), schopnost o sebe pečovat aj.). I přesto je dosud jen menší množství lékových agentur, které celospolečenskou perspektivu vyžadují (např. švédský TLV či norský Legemiddelverket).

Sociální důsledky se však neprojevují pouze ve zvýšených nepřímých nákladech, ale může v určitých případech nastat i významné snížení kvality života rodiny a pečovatelů o pacienta s určitým typem onemocnění (např. dětské pacienty). U rodiny a pečovatelů se vlivem nedostatečné léčby mohou rozvinout jiné zdravotní obtíže (např. deprese, sociální vyloučení). I tyto aspekty je nutno při hodnocení nákladové efektivity dané intervence zvážit.

Pokud nejsou sociální důsledky onemocnění zahrnuty v rámci analýzy nákladové efektivity (ať již ve formě nákladů nebo přínosů) a dopadu do rozpočtu, je potřeba tyto důsledky zdůraznit a přihlédnout k nim při hodnocení analýzy nákladové efektivity.

### III.2.4 Další kritéria

V kontextu farmakoekonomického hodnocení lze zvažovat i další kritéria. Těmito kritérii jsou závažnost či tíže daného onemocnění, významná klinická účinnost a možnost úplného vyléčení, terapie na konci života a patient access schemes (např. Scottish Medicines Consortium a jejich iniciativa Patient and Clinician Engagement [PACE]).

První tři parametry jsou do velké míry obsaženy již ve výsledném ICER (náklady za QALY/LYG), ale lze na ně pohlížet i z jiné perspektivy. Příkladem tíže onemocnění může být fakt, že některé dotazníky kvality života nemusejí být příliš senzitivní k určitým zdravotním a jiným komplikacím.

Bonifikace terapií pro závažnější onemocnění ale rovněž přináší otázku „vážení“ QALY, kdy nutně říkáme, že zvýšení QALY např. z 0,3 na 0,4 má větší hodnotu (váhu) než zvýšení například z 0,7 na 0,8, přičemž tento problém je velmi složitě metodologicky uchopit. Podobně je tomu i u významné klinické účinnosti, kdy by znamenalo zvýšení QALY například z 0,3 na 0,8 více než z 0,3 na 0,4 při zvážení proporcčně nižších nákladů (v tomto příkladu 5x nižších).

Dle dostupných studií preferuje významná část pacientů prodloužení života na jeho konci před zvýšením kvality života v jeho průběhu. Při preferenci terapií na konci života z definice plyne, že je získaný jeden QALY odlišný, získá-li ho pacient v průběhu života, nebo na konci života. I k tomuto hledisku lze při hodnocení přihlédnout.

## KAPITOLA IV: VYBRANÉ LITERÁRNÍ ZDROJE

- Weinstein MC, O'Brien B, Hornberger J, et al. Principles of Good Practice for Decision Analytic Modeling in Health-Care Evaluation: Report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices –Modeling Studies. *Value Health* 2003;6(1):9–17.
- Caro JJ, Briggs AH, Siebert U, et al. Modeling Good Research Practices—Overview: A Report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-1. *Value Health* 2012;15:796–803.
- Drummond M, Barbieri M, Cook J, et al. Transferability of Economic Evaluations Across Jurisdictions: ISPOR Good Research Practices Task Force Report. *Value in Health* 2009;12(4):409–18.
- Hay JW, Smeeding J, Carroll NV, Drummond M, et al. Good Research Practices for Measuring Drug Costs in Cost Effectiveness Analyses: Issues and Recommendations: The ISPOR Drug Cost Task Force Report—Part I. *Value Health* 2010;13(1):3–7.
- Roberts M, Russell LB, Paltiel AD, et al. Conceptualizing a Model: A Report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-2. *Value Health* 2012;15:804–11.
- Siebert U, Alagoz O, Bayoumi AM, et al. State-Transition Modeling: A Report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-3. *Value Health* 2012;15:812–20.
- Briggs A, Sculpher M, Claxton K. Decision Modelling for Health Economic Evaluation. Oxford University Press, 17 August 2006. ISBN: 978-0-19-852662-9
- Karnon J, Stahl J, Brennan A, et al. Modeling using Discrete Event Simulation: A Report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-4. *Value Health* 2012;15:821–27.
- Pitman R, Fisman D, Zoric GS, et al. Dynamic Transmission Modeling: A Report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-5. *Value Health* 2012;15:828–34
- Ethgen O, Standaert B. Population - versus Cohort-Based Modelling Approaches. *Pharmacoeconomics* 2012;30(3):171–81
- Elbasha EH, Dasbach EJ. Impact of vaccinating boys and men against HPV in the United States. *Vaccine* 2010;28:6858–67.
- Eddy DM, Hollingworth W, Caro JJ, et al. Model Transparency and Validation: A Report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-7. *Value Health* 2012;15:843–50.
- Briggs AH, Weinstein MC, Fenwick E AL, et al. Model Parameter Estimation and Uncertainty: A Report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-6. *Value Health* 2012; 15:835–42.
- Kanavos P, Nicod E, van den Aardweg S and Pomedli S. The impact of health technology assessments: an international comparison. *EuroObserver* 2010;12(4):1–19.
- Paris V, Belloni A. Value in Pharmaceutical Pricing, OECD Health Working Papers. OECD Publishing 2013; No. 63. ISSN :1815-2015 (online) DOI :10.1787/18152015, staženo –září 2014: <http://dx.doi.org/10.1787/5k43jc9v6knx-en>
- Connock M, Hyde C, Moore D. Cautions Regarding the Fitting and Interpretation of Survival Curves Examples from NICE Single Technology Appraisals of Drugs for Cancer. *Pharmacoeconomics* 2011; 29(10):827–37.
- Tappenden P, Chilcott J, Ward S, et al. Methodological issues in the economic analysis of cancer treatments. *Eur J Cancer* 2006;42(17):2867–75.
- R. L. Fleurence, Ch. S. Hollenbeak. Rates and Probabilities in Economic Modelling Transformation, Translation and Appropriate Application. *Pharmacoeconomics* 2007;25 (1):3–6.
- N. Latimer (2013), NICE DSU, Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials – extrapolation with patient-level data, dostupné online na: <http://www.nicedsu.org.uk/NICE%20DSU%20TSD%20Survival%20analysis.updated%20March%202013.v2.pdf> .
- Kigozi J, et al. Estimating productivity costs using the friction cost approach in practice: a systematic review. *The European Journal of Health Economics* 2016;17:31–44.
- Mauskopf JA, Augustovski F, et al. Principles of good practice for budget impact analysis II: Report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices – Budget Impact Analysis. *Value Health* 2014;17:5–14.
- Barnieh L., et al. A Synthesis of Drug Reimbursement Decision-Making Processes in Organisation for Economic Co-operation and Development Countries. *Value in Health* 2014;17:98–108.
- Svensson M, et al. Reimbursement Decisions for Pharmaceuticals in Sweden: The Impact of Disease Severity and Cost Effectiveness. *Pharmacoeconomics* 2015;33:1229–36.