

Odporúčané postupy pre prípravu farmako-ekonomických analýz na Slovensku

**ISPOR Slovakia, o.z.
Slovenská spoločnosť pre farmakoekonomiku, o.z. SLS**

1. vydanie

Obsah

1	Úvod.....	6
2	Hodnotenie nákladovej efektívnosti.....	7
2.1	Predmet a cieľ analýzy.....	7
2.2	Cieľová populácia.....	7
2.3	Typ analýzy.....	8
2.4	Perspektíva hodnotenia.....	11
2.5	Časový horizont.....	11
2.6	Komparátor - porovnávaná intervencia.....	12
2.7	Účinnosť a bezpečnosť.....	12
2.8	Kvalita života.....	14
2.9	Náklady.....	15
3	Farmako-ekonomické modely.....	18
3.1	Diskontácia.....	19
3.2	Výsledky a diskusia.....	19
3.3	Analýza senzitivity.....	21
4	Analýza dopadu na rozpočet.....	23
4.1	Úvod.....	23
4.2	Cieľ analýzy.....	23
4.3	Perspektíva hodnotenia.....	23
4.4	Cieľová populácia.....	23
4.5	Komparátor.....	25
4.6	Časový horizont.....	26
4.7	Modelovanie.....	26
4.8	Vstupné údaje.....	26
4.9	Výsledky.....	27
5	Záverečná správa o farmako-ekonomickej analýze.....	28
6	Farmako-ekonomika v kontexte hodnotenia zdravotníckych technológií.....	29
6.1	Kritériá pri hodnotení prínosov zdravotníckych technológií.....	29
6.2	Prahová hodnota nákladovej efektívnosti.....	29
6.3	Prenositelnosť údajov medzi krajinami.....	30
7	Literatúra.....	31

Zoznam skratiek

a pod.	a podobne
a. i.	a iné
AIC	Akaike information criterion; Akaikeho informačné kritérium
atď.	a tak ďalej
BIC	Bayesian information criterion; Bayesianske informačné kritérium
CBA	cost-benefit analysis; analýza nákladov a prínosov
CCA	cost-consequence analysis; analýza nákladov a dôsledkov
CEA	cost-effectiveness analysis; analýza efektívnosti nákladov
CEAC	cost-effectiveness acceptability curve; krivka prijateľnosti nákladovej efektivity
CEP	cost-effectiveness plane; rovina (kvadranty) nákladovej efektívnosti
CMA	cost-minimization analysis; analýza minimalizácie nákladov
CMP	cievna mozgová príhoda
Cn	náklady na novú (hodnotenú) liečbu
COI	cost of illness; analýza nákladovosti
Cp	náklady na pôvodnú (zaužívanú) liečbu
CUA	cost-utility analysis; analýza užitočnosti nákladov
DES	discrete-event simulation models
DRG	diagnosis related group; skupiny súvisiacich diagnóz
DSA	deterministická analýza citlivosti
EBM	evidence based medicine; medicína založená na dôkazoch
En	klinický dôsledok novej (hodnenej) liečby
Ep	klinický dôsledok pôvodnej (zaužívanej) liečby
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire; štandardizovaný dotazník na meranie kvality života
EUnetHTA	European Network for Health Technology Assessment; Európske združenie pre hodnotenie zdravotníckych technológií
HDP	hrubý domáci produkt
HTA	health technology assessment; hodnotenie zdravotníckych technológií
CHEERS	consolidated health economic evaluation reporting standards; konsolidované odporúčania pre podávanie správ o zdravotnícko-ekonomických hodnoteniach
ICER	incremental cost-effectiveness ratio; pomer inkrementálnych nákladov na liečbu a inkrementálnych klinických dôsledkov
ICUR	incremental cost-utility ratio; pomer inkrementálnych nákladov na liečbu a inkrementálnych klinických dôsledkov
ISPOR	International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research; Medzinárodná spoločnosť pre farmako-ekonomiku a výsledku výskumu
IM	infarkt myokardu
ITC	indirect treatment comparison; nepriame porovnanie liečiv
LYG	life years gained; získané roky života
MCDA	multicriteria decision analysis; viackritériová rozhodovacia analýza
MKCH	medzinárodná klasifikácia chorôb
mm Hg	milimetre ortuťového stĺpca
MTC	mixed treatment comparison; zmiešané porovnanie účinnosti
MWSA	multi-way sensitivity analysis; viac-cestná analýza citlivosti
MZ SR	Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky
napr.	napríklad
NCZI	Národné centrum zdravotníckych informácií
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NMA	network meta-analysis; sieťová meta-analýza

o.z.	občianske združenie
OWSA	one-way sensitivity analysis; jednocestná analýza citlivosti
PICOS	population, intervention, comparator, outcomes, study; populácia, intervencia, komparátor, výsledky, štúdie
PSA	probabilistic sensitivity analysis; probabilistická analýza citlivosti
QALY	quality-adjusted life years; rok života v štandardizovanej kvalite
r	diskontná sadzba
SE	standard error; štandardná chyba priemeru
SF-6D	short-form six-dimension; 6-dimenzionálny skrátený dotazník kvality života
SG	standard gamble; štandardná lotéria
SLR	systematic literature review; systematický prehľad literatúry
SPC	Summary of product characteristics; súhrn informácií o lieku
SR	Slovenská republika
SSFE	Slovenská spoločnosť pre farmakoekonomiku
t	časové obdobie
TTO	time-trade-off; metóda časového kompromisu
USD	americký dolár
VAS	visual analogue scale; vizuálna analógová škála
Z. z.	zbierka zákonov

Predslov

Predkladané Odporúčané postupy pre prípravu farmako-ekonomických analýz predstavujú historicky prvé odporúčania odbornej spoločnosti na Slovensku týkajúce sa farmako-ekonomiky. Vznikli na základe dopytu po metodických odporúčaníach, ktoré by zohľadňovali aktuálne medzinárodné trendy vo farmako-ekonomike a usmernenia medzinárodných odborných spoločností. K účasti na tvorbe predkladaných odporúčaní bola začiatkom roka 2019 vyzvaná celá členská základňa ISPOR Slovakia o.z. a široké auditórium, ktoré sa zúčastňuje odborných podujatí venovaných farmako-ekonomike na Slovensku. Prihlásení záujemcovia sa rozdelili do 8 pracovných podskupín, pričom každá podskupina sa venovala príprave určitej kapitoly odporúčaní. Každá podskupina sa najskôr podrobne oboznámila s medzinárodne akceptovanými odporúčaniami odborných spoločností (ISPOR, EUnetHTA, INAHTA a pod.), mnohými publikovanými prácami z príslušných oblastí, ale aj odporúčaniami lokálnych odborných spoločností a autorít v rôznych krajinách, pričom najväčší dôraz sa kládol na odporúčania platné v ekonomicko-geograficky podobných krajinách (napr. Česká republika) a v krajinách, ktoré sa zohľadňujú pri posudzovaní farmako-ekonomických analýz na Slovensku (napr. Veľká Británia). Predbežné čiastkové návrhy odporúčaní boli prezentované v samostatnom bloku na konferencii Farmako-ekonomika a lieková politika v decembri 2019 a v novembri 2020 boli návrhy predložené na pripomienkovanie členskej základni ISPOR a SSFE na Slovensku. Po zapracovaní pripomienok sa prijala finálna verzia dokumentu.

Predkladané odporúčania sa opierajú predovšetkým o publikované usmernenia medzinárodných organizácií, lokálne odporúčania odborných spoločností a zahŕňajú aj ďalšie všeobecne akceptované a využívané postupy, navrhnuté renomovanými odbornými autoritami. Odporúčania v tejto publikácii môžu mať všeobecnejší charakter ako slovenské legislatívne normy, či metodické usmernenia vydané regulátorom a dokonca v niektorých prípadoch sa môžu od nich odkláňať, čo je v príslušných častiach vysvetlené a zdôvodnené.

Publikácia môže slúžiť ako metodický nástroj nielen pre všetkých, ktorí pripravujú, alebo hodnotia farmako-ekonomické analýzy, ale je určená aj pre tých, ktorí sa chcú oboznámiť so základnými princípmi farmako-ekonomického hodnotenia.

ISPOR Slovakia, o.z. touto cestou vyjadruje poďakovanie všetkým, ktorí sa zúčastnili na príprave, alebo pripomienkovaní predkladaného prvého vydania týchto odporúčaní, predovšetkým členom pracovnej skupiny vedenej jej riaditeľom Mgr. Marekom Psotom, PhD.

RNDr. Mária Bucek Pšenková, MPH
Prezidentka ISPOR Slovakia, o.z.

a

PharmDr. Martin Višňanský, MBA, PhD, MSc
Predseda Slovenskej spoločnosti pre farmakoekonomiku, o.z. SLS

1 Úvod

Farmako-ekonomické analýzy poskytujú informácie o tom, či zdravotnícka technológia prináša dodatočný prínos vo vzťahu k nákladovosti a umožňujú tak prijímať rozhodnutia o účelnom vynakladaní financií v zdravotníctve. Vo všeobecnosti sa ekonomické hodnotenie v oblasti zdravia definuje ako porovnávací analýza alternatívnych spôsobov účinku z hľadiska ich nákladov a dôsledkov (1). Pod pojem zdravotnícka technológia je možné zahrnúť všetky intervencie, ktoré sa využívajú v zdravotníctve na podporu a zlepšenie zdravia, vrátane liekov, zdravotníckych pomôcok, dietetických potravín a prístrojov, ale napr. aj diagnostických a terapeutických postupov (2).

Na Slovensku, podobne ako v mnohých iných krajinách, sa farmako-ekonomické analýzy využívajú pri rozhodovaní o financovaní zdravotníckych technológií z verejných zdrojov. Farmako-ekonomické hodnotenie je potrebné chápať ako súčasť širšieho procesu hodnotenia zdravotníckych technológií (health technology assessment; HTA), ktoré slúži ako nástroj pre rozhodovanie o financovaní v zdravotníctve.

Zákon č. 363/2011 Z. z. o rozsahu a podmienkach úhrady liekov, zdravotníckych pomôcok a dietetických potravín na základe verejného zdravotného poistenia a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov (ďalej len Zákon č. 363/2011 Z. z.) stanovuje kritériá pre zaradovanie liekov, zdravotníckych pomôcok a dietetických potravín do systému úhrad z verejného zdravotného poistenia a určuje kritériá, na základe ktorých je potrebné predložiť farmako-ekonomické hodnotenie. Pri liekoch určuje aj spôsob výpočtu hranice nákladovej efektívnosti a umožňuje ich zaradenie do zoznamu kategorizovaných liekov len vtedy, ak sa náklady na rok života v štandardizovanej kvalite nachádzajú pod touto hodnotou. Vyhláška MZ SR č. 422/2011 Z. z. o podrobnostiach farmako-ekonomického rozboru lieku (ďalej len Vyhláška MZ SR č. 422/2011 Z. z.) a Metodická pomôcka pre vykonávanie farmako-ekonomického rozboru lieku, medicínsko-ekonomického rozboru zdravotníckej pomôcky a medicínsko-ekonomického rozboru dietetickej potraviny (ďalej len Metodická pomôcka) poskytujú niektoré ďalšie usmernenia pre prípravu farmako-ekonomických analýz, avšak tieto dokumenty v súčasnosti už nereflektujú na novelizované legislatívne úpravy.

2 Hodnotenie nákladovej efektívnosti

2.1 Predmet a cieľ analýzy

Pri hodnotení nákladovej efektívnosti je potrebné hneď v úvode jednoznačne zadefinovať predmet a cieľ farmako-ekonomickej analýzy. Tie sa samozrejme môžu odlišovať v závislosti od toho, kto je prijímateľom informácie o výsledkoch analýzy a za akým účelom sa analýza pripravuje, ale taktiež aj od širších finančných a organizačných aspektov príslušného zdravotného systému a jeho rozhodovacích systémov (1). Okrem toho je potrebné uviesť, či sa hodnotenie vykonáva s cieľom poskytnúť údaje potrebné pre rozhodovanie o prerozdeľovaní zdrojov v zdravotníctve, alebo kvôli iným účelom (napr. riešenie výskumnej otázky pre účely publikácie). Predmet aj cieľ analýzy musia byť v súlade so špecifikáciami študovanej populácie, hodnotenej intervencie a relevantnej porovnávacej liečby, ako aj systému zdravotnej starostlivosti (3).

Na Slovensku sa farmako-ekonomické analýzy pripravujú najčastejšie za účelom splnenia legislatívnych požiadaviek pri predkladaní žiadostí o zaradenie liekov, zdravotníckych pomôcok a dietetických potravín do systému úhrad.

2.2 Cieľová populácia

Cieľová populácia pacientov sa definuje na základe charakteristík pacientov (napr. demografických, ukazovateľov, rizikových faktorov a pod.), charakteristiky ochorenia (napr. epidemiológia, závažnosť ochorenia a pod.) a nastavenia zdravotného systému (celý systém, alebo len jeho časť, napr. nemocnice a pod.). Cieľová populácia pacientov vychádza zo schválenej indikácie technológie, avšak vo farmako-ekonomických analýzach sa môže od nej odlišovať a zahŕňať len určité jej podskupiny. Výber hodnotených podskupín môže závisieť od rôznych faktorov, ako je napr. účinok technológie v rôznych podskupinách, nákladovosť technológie, špecifiká zdravotného systému, či dopad zavedenia technológie na rozpočet platu zdravotnej starostlivosti (4). Výber cieľovej populácie môže významne ovplyvniť výsledky farmako-ekonomického hodnotenia, nakoľko charakteristiky vybranej cieľovej populácie môžu ovplyvniť riziko vyplývajúce z ochorenia a tiež možnosť pacientov benefitovať z liečby. To má vplyv na účinnosť technológie a na nákladovosť liečby a tým aj na výsledky analýzy.

Pri výbere a hodnotení podskupín pacientov je potrebné sa riadiť podrobnejšími usmerneniami (5). V správe z farmako-ekonomickej analýzy sa odporúča podrobne popísať charakteristiky populácie hodnotenej v základnom scenári a analyzované podskupiny a podrobne zdôvodniť ich výber (3).

Na Slovensku je v zmysle Zákona č. 363/2011 Z.z. potrebné spolu so žiadosťou o zaradenie lieku, zdravotníckej pomôcky resp. dietetickej potraviny do systému úhrad, uviesť návrh indikačného obmedzenia. Vyhláška MZ SR č. 422/2011 Z. z. vyžaduje uviesť vo farmako-ekonomickom rozbere opis cieľovej skupiny pacientov, prípadných podskupín pacientov a ich charakteristiku. Bližšie usmernenie poskytuje Metodická pomôcka, ktorá odporúča jasne špecifikovať indikácie lieku alebo inej technológie a skupiny (podskupiny) pacientov, na ktoré sa vzťahujú výsledky, popis aktuálnych možností liečby a úroveň zabezpečenia zdravotnej starostlivosti (ako sú primárna starostlivosť, nemocničná starostlivosť, domáca starostlivosť) a tiež epidemiologický profil skupiny pacientov a kľúčové parametre povahy ochorenia (ako sú priemerné trvanie choroby, prognóza pre podskupiny pacientov, pridružené ochorenia, časy prežívania, počet relapsov a spolupráca pacientov), ktoré sú dôležité pre porozumenie efektívnosti nákladov na jednotlivé formy liečby.

Základným predpokladom pri výbere cieľovej populácie (alebo jej podskupín) vo farmako-ekonomickej analýze je súlad s indikáciou podľa SPC a navrhovaným indikačným obmedzením. Zároveň je potrebné,

aby reprezentovala populáciu pacientov v reálnej praxi na Slovensku. Výsledky analýzy by mali byť predložené pre všetky podskupiny pacientov špecifikované v navrhovanom indikačnom obmedzení.

2.3 Typ analýzy

Pri hodnotení nákladovej efektívnosti sa využíva viacero typov farmako-ekonomických analýz (6):

- **analýza efektívnosti nákladov** (Cost-Effectiveness Analysis, CEA),
- **analýza užitočnosti nákladov** (Cost-Utility Analysis, CUA),
- **analýza minimalizácie nákladov** (Cost-Minimization Analysis, CMA),
- **analýza nákladov a prínosov** (Cost-Benefit Analysis, CBA),
- **analýza nákladov a dôsledkov** (Cost-Consequence Analysis, CCA).

V praxi sa často využíva aj kombinácia viacerých typov farmako-ekonomických analýz (6). Všetky uvedené typy ekonomických hodnotení zdravotníckych technológií hodnotia nákladovosť, avšak líšia sa spôsobom merania dôsledkov v oblasti zdravia. Pre účely farmako-ekonomického hodnotenia sa často využíva aj analýza nákladovosti (Cost of Illness, COI), nejedná sa však o komplexnú farmako-ekonomickú analýzu a jej výsledky sa vo vyššie spomínaných farmako-ekonomických analýzách používajú predovšetkým ako zdroje nákladovosti (1). Dopad zavedenia technológie na rozpočty platcov sa hodnotí v analýze dopadu na rozpočet, ktorej je venovaná samostatná kapitola.

Posudzovanie nákladovej efektívnosti

Vzťah medzi nákladmi a prínosmi sa pri porovnávaní dvoch alebo viacerých intervencií hodnotí pomerom inkrementálnej nákladovej efektívnosti (ICER; Incremental Cost-effectiveness Ratio), ktorý vyjadruje pomer rozdielu nákladov na liečbu a rozdielu klinických dôsledkov:

$$\text{ICER} = \frac{\Delta C}{\Delta E} = \frac{C_n - C_p}{E_n - E_p}$$

C_p – náklady na pôvodnú (zaužívanú) liečbu, C_n – náklady na novú (hodnotenú) liečbu, E_p – klinický dôsledok pôvodnej (zaužívanej) liečby, E_n – klinický dôsledok novej (hodnenej) liečby

Parameter ICER vyjadruje výšku potrebných dodatočných nákladov, ktoré je potrebné vynaložiť na získanie dodatočnej jednotky zdravia pomocou hodnotenej, vo väčšine prípadov novej technológie. V prípade CUA sa prínos novej liečby vyjadruje vo forme QALY, v prípade CEA sa používa parameter vhodný pre hodnotenie prínosu pri danom ochorení, alebo prežívanie vyjadrené v rokoch života.

A. Analýza užitočnosti nákladov (Cost-Utility Analysis, CUA) sa používa v prípade, ak hodnotená intervencia významne ovplyvňuje dĺžku aj kvalitu života alebo je v rámci danej intervencie ovplyvnených viac parametrov účinnosti a bezpečnosti. CUA je založená na meraní prínosu terapeutických intervencií pomocou tzv. rokov života upravených o štandardizovanú kvalitu (Quality-Adjusted Life Years, QALYs). Napríklad, ak daný liek predĺži život pacienta s určitým ochorením o 5 rokov a pacient hodnotí svoju kvalitu života ako polovičnú (0,5) oproti plnému zdraviu, metóda predpokladá, že pacient vďaka liečbe získava $5 \times 0,5 = 2,5$ rokov života upravených o štandardizovanú kvalitu. CUA je v súčasnosti vo svete najpoužívanejšou metódou hodnotenia nákladovej efektívnosti a mnohé krajiny ju využívajú ako súčasť rozhodovacích procesov o financovaní nových technológií (2). Jej výhodou je predovšetkým možnosť porovnávania nákladovej efektívnosti intervencií naprieč rôznymi diagnózami a terapeutickými oblasťami. Na druhej strane je táto metóda aj často kritizovaná, pretože hodnotí len tri parametre (nákladovosť, prežívanie a kvalitu života) a nezohľadňuje niektoré ďalšie možné aspekty hodnotenia prínosu nových technológií (napr. sociálne a etické aspekty ochorenia) (1).

B. Analýza efektívnosti nákladov (Cost-Effectiveness Analysis, CEA) sa používa v prípade porovnávania rôznych intervencií v rámci jedného ochorenia alebo zdravotnej komplikácie (napr. ak je hlavným cieľom liečby a tiež kľúčovým klinickým prínosom predĺženie strednej dĺžky života) (7). Tento typ farmako-ekonomickej analýzy sa využíva najmä v jurisdikciách, ktoré nevyžadujú hodnotenie prínosov prostredníctvom QALY (1). Tiež je preferovaný vtedy, keď z objektívnych dôvodov nie je možné kvantifikovať zmenu v kvalite života a teda nie je možné použiť CUA, napr. pri zriedkavých ochoreniach (8;9). Naopak, v prípade intervencie, ktorej vedľajšie účinky významne znižujú alebo zlepšujú kvalitu života v dlhodobom časovom horizonte, je vhodnejšie použiť CUA (10).

Prínosy intervencie pri CEA sa vyjadrujú vo forme parametrov špecifických pre dané ochorenie, ako napr. zníženie krvného tlaku v mmHg, počet zabránených klinických príhod, počet získaných rokov života a pod., pričom sa odporúča preferovať tzv. „hard-endpoints“ (napr. získané roky života [life years gained; LYG], počet zabránených klinických príhod), pred zástupnými ukazovateľmi, tzv. „surrogate endpoints“ (napr. zníženie cholesterolu, krvného tlaku a pod.). Výhodou CEA je to, že využíva parametre relevantné pri danom ochorení a umožňuje porovnávanie prínosov rôznych technológií v rámci určitého ochorenia pomocou tzv. Cost-effectiveness frontier (zavedený napr. v Nemecku) (11). Nevýhodou však je, že tento typ analýzy neumožňuje rozhodujúcim subjektom porovnávať výsledky nákladovej efektívnosti pri zavádzaní technológií v rôznych terapeutických oblastiach.

C. Analýza minimalizácie nákladov (Cost-Minimization Analysis, CMA) sa používa pri porovnávaní intervencií s porovnateľným profilom účinnosti a bezpečnosti (napr. v prípade preukázaného štatisticky nevýznamného rozdielu v účinnosti a bezpečnosti). Spolu s CMA je potrebné predložiť dôkaz preukazujúci porovnateľnú účinnosť a bezpečnosť hodnotených intervencií doložením priameho (tzv. head-to-head), alebo nepriameho porovnania randomizovaných klinických štúdií, meta-analýzy alebo sieťovej meta-analýzy (network meta-analysis; NMA) (12).

D. Analýza nákladov a prínosov (Cost-benefit Analysis, CBA) vyjadruje náklady aj prínosy hodnotenej intervencie v peňažných jednotkách. Umožňuje porovnanie „hodnoty“ rôznych technológií, napr. bypassu koronárnej artérie a skríningu rakoviny prsníka. Nevýhodou CBA je obťažnosť priradiť peňažnú hodnotu všetkým relevantným klinickým dôsledkom, vrátane zmien v dĺžke alebo kvalite života (13). Vzhľadom na metodologické problémy a kontroverzie spojené s týmto typom farmako-ekonomickej analýzy sa CBA využíva menej často ako CUA alebo CEA a väčšinou sa neodporúča ako samostatná analýza v základom scenári (tzv. base case), avšak môže byť vhodné ju využiť ako dodatočnú analýzu k CUA alebo CEA (13).

E. Analýza nákladov a dôsledkov (Cost-consequence Analysis, CCA) je typom ekonomického hodnotenia, v ktorom sú náklady na intervenciu a jej prínosy prezentované oddelene, čo čitateľovi umožňuje vytvoriť si vlastný názor na ich relevantnosť a význam v kontexte svojich rozhodnutí (1). Zvyčajne sa vykonáva formou deskriptívnej tabuľky prezentujúcej výsledky účinnosti a odhady priemerných nákladov, vrátane vhodných ukazovateľov rozptylu spojeného s každou porovnanou intervenciou. CCA sa odporúča pre hodnotenie komplexných intervencií, ktoré majú mnohopočetné prínosy, napr. edukácia o životnom štýle pri diabete, intervencie v oblasti verejného zdravia, ktoré majú celý rad zdravotných a iných prínosov, ktoré sú ťažko merateľné v spoločnej jednotke (1). CCA môže byť užitočná najmä pri štúdiách uskutočniteľnosti alebo pilotných štúdiách, keď nie je jasné, ktoré náklady a výsledky budú pre finálne štúdie najrelevantnejšie (1).

Tab.1 Prehľad typov farmako-ekonomických analýz.

Typ analýzy	Meranie nákladov	Meranie prínosov	Výstup	Poznámka
CEA	Finančné vyjadrenie	Získané roky života (LYG), alebo iné relevantné parametre (napr. renálne zlyhanie, IM, CMP, mikro-, makrovaskulárne komplikácie, úmrtia a i.)	Náklady na získanú jednotku zdravotného prínosu (napr. náklady/zachránený život, náklady/1mmHg, náklady na zabránený IM a i.)	Nie je možné porovnanie nákladovej efektívnosti naprieč diagnózami
CUA	Finančné vyjadrenie	Užitočnosť, QALY	Náklady za rok života v štandardizovanej kvalite	Umožňuje porovnanie nákladovej efektívnosti naprieč diagnózami
CMA	Finančné vyjadrenie	Žiadne	Porovnanie nákladov dvoch intervencií s porovnateľnou účinnosťou a bezpečnosťou	Porovnávané intervencie majú porovnateľnú účinnosť a bezpečnosť
CBA	Finančné vyjadrenie	Finančné vyjadrenie	Nákladovosť	Výsledok sa vyjadruje len vo forme nákladov
CCA	Finančné vyjadrenie	Klinická jednotka, kvalita života, spokojnosť pacientov a pod.	Oddelené vyjadrenie klinických dôsledkov a nákladov	Náklady a prínosy sa prezentujú oddelene

V záujme zvýšenia využiteľnosti ekonomického hodnotenia sa odporúča použitie oboch základných typov analýz nákladovej efektívnosti, CEA aj CUA. Použitie CMA postačuje v prípade, ak sa preukáže, že účinnosť hodnotenej technológie a zaužívanej liečby (komparátorov) je porovnateľná. V odôvodnených prípadoch, ak nie je možné vykonať CEA alebo CUA, môže byť užitočnou alternatívou použitie CCA (6).

Legislatíva na Slovensku stanovuje, aké typy analýz sa vyžadujú pri predkladaní žiadostí o zaradenie zdravotníckych technológií do systému úhrad. V zmysle Zákona č. 363/2011 Z.z, môže byť liek zaradený do zoznamu kategorizovaných liekov, ak jeho dodatočné náklady vynaložené z verejného zdravotného poistenia za jeden získaný rok života štandardizovanej kvality nepresiahnu legislatívne stanovenú prahovú hodnotu. Prahová hodnota za jeden získaný rok života štandardizovanej kvality sa v zmysle uvedeného zákona určuje ako násobok referenčnej priemernej mesačnej mzdy a koeficientu prahovej hodnoty. Na Slovensku sa pri hodnotení nákladovej efektívnosti liekov uplatňuje tzv. flexibilná prahová hodnota. Koeficient prahovej hodnoty sa určuje individuálne pre daný liek a počíta sa ako súčet základného koeficientu prahovej hodnoty a bodov získaných z hodnotenia posudzovaného lieku na základe kritérií stanovených Vyhláškou č. 93/2018 Z. z.

Zákon umožňuje tiež použitie analýzy minimalizácie nákladov, a to v prípadoch keď sa preukáže, že posudzovaný liek má štatisticky nevýznamný rozdiel v účinnosti a bezpečnosti a zároveň nižšiu nákladovosť v porovnaní s komparátorom.

Pri ostatných medicínskych technológiách (zdravotnícke pomôcky, ŠZM a dietetické potraviny) vyžaduje Zákon č. 363/2011 Z. z. predloženie medicínsko-ekonomického rozboru zahrňajúceho porovnanie

technológie s inými dostupnými možnosťami liečby z hľadiska nákladovej efektívnosti, avšak typ farmako-ekonomickej analýzy sa v zákone bližšie nešpecifikuje.

2.4 Perspektíva hodnotenia

Perspektíva analýzy určuje, kto bude cieľovým prijímateľom výsledkov analýzy a tým definuje aj rozsah vstupných údajov zahrnutých do analýzy (14). Vo farmako-ekonomických analýzach sa najčastejšie využívajú dve základné perspektívy, perspektíva platcu a spoločenská perspektíva. Okrem toho sa môže použiť aj perspektíva konkrétnej inštitúcie, perspektíva pacienta, alebo iných subjektov (6). Každá z týchto perspektív má svoje špecifiká, ktoré je nutné v analýze zohľadniť. Keďže prijímateľom výsledkov farmako-ekonomickej štúdie môžu byť rôzne subjekty, nie je možné určiť jedinú správnu perspektívu (1). Napríklad odborné spoločnosti odporúčajú použitie spoločenskej perspektívy, pretože tá zahŕňa všetky potrebné vstupné údaje a umožňuje porovnávať výsledky analýzy medzi jednotlivými krajinami (15). Ak sa vykonáva farmako-ekonomická analýza s cieľom zaradenia technológie do systému úhrad, niektoré krajiny odporúčajú použiť v základnom scenári hodnotenie z perspektívy platcu zdravotnej starostlivosti so zahrnutím priamych nákladov, zatiaľ čo v niektorých iných krajinách sa preferuje hodnotenie zo spoločenskej perspektívy, zahŕňajúce aj výdavky iných sektorov (napr. sociálne výdavky, výdavky pacienta a pod.) a stratu produktivity spôsobenú ochorením. V záverečnej správe o výsledkoch analýzy je nutné zdôvodniť a uviesť perspektívu, z ktorej bola analýza vykonaná a zároveň popísať vzťah k hodnoteniu nákladovosti (3).

Na Slovensku sa vo farmako-ekonomických rozboroch za účelom získania úhrady liekov, ale aj zdravotníckych pomôcok a dietetických potravín vyžaduje zahrnutie priamych medicínskych nákladov a uplatnenie perspektívy platcu, t.j. zdravotných poisťovní. Metodická pomôcka odporúča v analýze uviesť aj hodnotenie zo spoločenskej perspektívy, a to v prípadoch, ak nepriame náklady majú podstatný vplyv na výsledky analýzy (napr. pri diabetes mellitus, slepote a i.). V takom prípade je potrebné uviesť výsledky takejto analýzy oddelene od perspektívy platcu. Pri použití spoločenskej perspektívy má hodnotenie nepriamych nákladov štandardne zahŕňať: a) sociálne výdavky; b) stratu daní a odvodov počas pracovnej neschopnosti a c) stratu produktivity.

2.5 Časový horizont

Časový horizont farmako-ekonomického rozboru by mal byť dostatočne dlhý, aby zachytával všetky merateľné aspekty a rozdiely klinických dôsledkov a nákladov medzi porovnávanými technológiami (1). Pri výbere časového horizontu je potrebné reflektovať povahu ochorenia ako aj samotnej skúmanej populácie, a tiež aj to, či porovnávané technológie majú vplyv na prežívanie. Liečba chronických alebo akútnych chorôb s dlhodobými následkami má väčšinou dôsledky počas celého života pacienta. V tomto prípade sa odporúča použiť celoživotný horizont (1). Krátkodobý časový horizont je odôvodnený vtedy, ak medzi porovnávanými možnosťami liečby nie je rozdiel v účinnosti na úmrtnosť a dlhodobú mortalitu, a rozdiely sa týkajú len krátkodobých ukazovateľov účinnosti a nákladovosti. Výber časového horizontu je potrebné v každej predkladanej analýze vysvetliť a zdôvodniť. Výber časového horizontu sa odporúča zahrnúť do analýzy senzitivity, ktorá vyhodnotí jeho vplyv na výsledky analýzy (6).

Výber časového horizontu v analýzach nákladovej efektívnosti je na Slovensku stanovený v Metodической pomôcke, v zmysle ktorej má byť časové obdobie použité v analýze „jeden liečebný cyklus alebo kalendárny rok a potom ďalších päť nasledujúcich rokov na obsiahnutie dlhodobých vplyvov, nie len krátkodobých následkov“. V tomto ohľade sa odporúčania obsiahnuté v tomto dokumente líšia od medzinárodne akceptovaných odporúčaní, na základe ktorých je potrebné pri niektorých ochoreniach použiť dlhodobý, často až celoživotný časový horizont.

2.6 Komparátor - porovnávaná intervencia

Komparátorom v analýze nákladovej efektívnosti majú byť aktuálne využívané intervencie v príslušnom zdravotnom systéme. Môže to byť jedna, alebo viacero technológií, či ich sekvencií, ktoré sa v danom čase používajú v rutine v klinickej praxi a je možné predpokladať, že ich bude hodnotená technológia nahrádzať. Komparátorom nemusí byť iba farmakologická, ale aj akákoľvek nefarmakologická intervencia, alebo tiež žiadna liečba, prípadne najlepšia podporná starostlivosť. Pokiaľ je v praxi používaných viacero metód, je vhodné porovnanie s tými, ktoré sú používané najčastejšie. V odôvodnených prípadoch sa používa aj mix terapií (ak existuje v reálnej praxi veľké množstvo podobne účinných a bezpečných intervencií, napr. antihistaminiká, antiretrovírusové režimy a podobne). Výber komparátora pre určitú technológiu nemusí byť totožný s jej komparátorom v klinických štúdiách a to kvôli tomu, že niektoré štúdie obsahujú len porovnanie s placebom, alebo s takými liekmi, ktoré sa v čase prípravy analýzy v danom zdravotnom systéme aktuálne rutinne nepoužívajú. Niektoré HTA agentúry umožňujú aj používanie „off-label“ komparátorov (t.j. používané mimo schválenej indikácie), ak sa tieto používajú rutinne v klinickej praxi (napr. NICE vo Veľkej Británii) (7). Odporúča sa, aby bol výber komparátora riadne popísaný a odôvodnený, pričom je potrebné uviesť a vysvetliť všetky aspekty, ktoré viedli k výberu komparátorov. Ak sa v analýze vynechá niektorý relevantný komparátor, je potrebné uviesť podrobné zdôvodnenie. Odporúčaným zdrojom pre odhad zastúpenia jednotlivých liečebných alternatív sú údaje platcov zdravotnej starostlivosti. Ak tieto údaje nie sú dostupné, môžu sa použiť publikované údaje o využívaní aktuálnych intervencií z oficiálnych zdrojov autorít, registrov, databáz poisťovní, lokálnych prieskumov, alebo iných sekundárnych zdrojov (1;6).

Požiadavky na výber komparátora vo farmako-ekonomických rozboroch za účelom zaradenia lieku do systému úhrad sú na Slovensku zahrnuté vo Vyhláske MZ SR č. 422/2011 Z. z. Podľa uvedenej vyhlášky sa má porovnanie vykonať „s medicínskou intervenciou alebo ich kombináciou, ktorá je štandardne používaná v podmienkach bežnej terapeutickkej praxe, môže byť plne alebo čiastočne nahradená použitím posudzovaného lieku a vo vzťahu k verejnému zdravotnému poisteniu je nákladovo najefektívnejšia. Na mechanizmus účinku liečiv sa neprihliada. Rozdiely v dĺžke liečby a dávkovaní liekov sa zohľadnia primerane“.

Vyhláška ďalej nešpecifikuje pojem „nákladovo najefektívnejšia“ intervencia, pričom však žiadateľovi nemusí byť takáto informácia v čase prípravy analýzy dostupná. Preto je vhodné vykonať porovnanie so všetkými štandardne používanými technológiami v podmienkach bežnej terapeutickkej praxe na Slovensku. Ako dôvod vylúčenia niektorých komparátorov by sa nemali uvádzať staršie analýzy nákladovej efektívnosti, pretože ich výsledky už nemusia byť v čase predkladania analýzy platné (napr. z dôvodu zmien cien liekov a pod.).

Keďže vyhláška nešpecifikuje, či majú byť v základnom scenári analýzy zahrnuté „off-label“ komparátory a lieky, ktoré v zmysle indikačných obmedzení nie sú pri danom ochorení hradené, odporúča sa zahrnúť porovnanie s takýmito liekmi v doplnkovej analýze scenárov, aby sa poskytlo čo najkomplexnejšie hodnotenie zahŕňajúce všetky používané technológie.

2.7 Účinnosť a bezpečnosť

Systematický prehľad literatúry

Vstupné údaje o účinnosti a bezpečnosti porovnávaných intervencií pre farmako-ekonomické analýzy majú byť identifikované v procese systematického prehľadu literatúry (systematic literature review; SLR). SLR má byť vykonaný a popísaný v súlade s odporúčaniami (16); medzi iným majú byť uvedené informácie o použitých databázach, definícia kritérií PICOS (populácia, intervencia, komparátor, výsledky, dizajn štúdií), inklúzne a exklúzne kritériá ako aj spôsob hodnotenia vyhládaných štúdií.

Účinnosť

Vo všeobecnosti sa meranie účinnosti liekov alebo iných technológií (effectiveness - t.j. zlepšenie zdravia dosiahnuté v reálnych podmienkach) odporúča viac ako meranie pôsobivosti/účinku (efficacy - t.j. zlepšenie zdravia dosiahnuté v prísne kontrolovaných klinických podmienkach) (17;18). V mnohých prípadoch, najmä v prípade nových liekov alebo iných nových technológií, však výsledky z reálnej praxe nie sú v čase predkladania farmako-ekonomickej analýzy k dispozícii. Údaje o komparatívnej účinnosti hodnotených technológií sú kritickým vstupným parametrom farmako-ekonomickej analýzy, preto je dôležité, aby pochádzali z dostatočne robustného zdroja. Pri voľbe zdroja údajov, či už z kontrolovanej štúdie alebo štúdie reálnej praxe, je potrebné túto skutočnosť dôkladne zvážiť a zohľadniť. V prípade, že nie sú dostupné údaje z reálnej praxe (napr. z registra), je vhodné prevziať údaje o účinnosti z priamo porovnávajúcich kontrolovaných randomizovaných štúdií alebo ich meta-analýzy, alebo združenej analýzy, tzv. pooling, identifikovaných v procese SLR. Použitý prístup je potrebné z hľadiska metodiky a homogenity zahrnutých štúdií transparentne zdokumentovať v správe z ekonomického hodnotenia. Ak priamo porovnávajúce štúdie neexistujú, použije sa metodicky vhodne vykonané a popísané nepriame porovnanie. Ak sú dostupné údaje z reálnej praxe aj údaje z kontrolovaných štúdií, odporúča sa zvoliť na základe ich robustnosti jeden zdroj pre základný scenár a overiť vplyv použitia ďalších zdrojov v analýzach scenárov. Odporúča sa pre všetky porovnávané intervencie vychádzať z rovnakého typu údajov o účinnosti (nie je vhodné napr. pre rameno intervencie použiť údaje z kontrolovanej štúdie a pre rameno komparátora údaje z reálnej praxe).

Výsledky týkajúce sa účinnosti môžu byť koncové tzv. „hard-endpoints“ (počet úmrtí, relapsov, záchvatov atď.) alebo zástupné, tzv. „surrogate endpoints“ (hladina cholesterolu alebo krvného tlaku). Ekonomické hodnotenie by malo byť založené na koncových ukazovateľoch, resp. by mal byť popísaný proces transformácie zástupných parametrov na koncové.

V odôvodnených výnimočných prípadoch (najmä v prípade absencie iných údajov) je možné doplniť vstupné údaje o účinnosti aj plauzibilnými odhadmi (napr. názormi odborníkov), ktoré by však mali vo všeobecnosti byť konzervatívne (6).

Nepriame porovnanie účinnosti

Ekonomické hodnotenia často vyžadujú porovnanie účinnosti a bezpečnosti posudzovaných technológií napriek tomu, že neexistuje ich priame porovnanie v klinickej štúdií. V takomto prípade je možné uplatniť nepriame porovnanie, medzi ktoré sa zaraďuje tzv. indirect treatment comparison (ITC, nepriame porovnanie liečiv, ktoré neboli porovnané navzájom, obe však boli porovnané v rámci priamo porovnávacích štúdií oproti spoločnej komparatívnej liečbe, napr. placebo), zmiešané porovnanie účinnosti (MTC, mixed treatment comparison, zahŕňa komparatívne údaje pochádzajúce z priamych porovnaní a z nepriamych porovnaní v prípade, ak existuje viac intervencií používaných v danej indikácii a je potrebné ich vzájomné porovnanie), sieťová meta-analýza (network meta-analysis, NMA, založená na sieti viacerých randomizovaných klinických štúdií poskytujúca odhad relatívneho terapeutického účinku) a ďalšie typy (19;20).

Keďže sa komparátory v klinických štúdiách hodnotenej technológie často líšia od technológií, ktoré sa aktuálne používajú v klinickej praxi, nepriame porovnanie sa vo farmako-ekonomických hodnoteniach využívajú veľmi často. Ako je uvedené vyššie, údaje o účinnosti sú jedným z kľúčových parametrov hodnotenia nákladovej efektívnosti a preto by v správe z ekonomického hodnotenia mala byť transparentne popísaná metodika prípravy nepriameho porovnania, jeho výsledky a spôsob ich použitia v analýze.

Vyššie uvedené usmernenia k údajom o účinnosti sa týkajú všetkých typov farmako-ekonomických analýz a hoci sa výsledky nepriameho porovnania najčastejšie používajú v analýze

efektívnosti/užitočnosti nákladov, v prípade absencie priamych porovnaní je opodstatnené ich použitie aj v analýze minimalizácie nákladov.

Analýza prežívania a extrapolácia jej údajov

Analýza prežívania umožňuje analyzovať čas do výskytu sledovanej udalosti (úmrtie, progresia ochorenia, relaps, vyliečenie atď.). Výsledky analýzy prežívania sú zvyčajne prezentované formou tzv. Kaplan-Meierových kriviek (21) a využívajú sa napr. v tzv. partitioned survival modeloch, kde slúžia na odhad distribúcie kohorty pacientov medzi hodnotené zdravotné stavy (napr. remisia, relaps, úmrtie). Za týmto účelom je potrebné údaje z Kaplan-Meierových kriviek, ktoré sú obmedzené časovým horizontom klinickej štúdie, extrapolovať do dlhého časového horizontu. Táto extrapolácia sa vykonáva predĺžením Kaplan-Meierových kriviek pomocou parametrických funkcií (napr. Gompertzova, Weibullova, gamma, log-logistická, log-normálna, exponenciálna a iné). Pri využití týchto funkcií je potrebné zvážiť skutočnosť, či je už známa úplná krivka prežívania, teda či údaje z klinickej štúdie sú už zrelé (tzv. *mature*). Výber parametrickej funkcie sa riadi zhodnotením:

- Akaikeho informačného kritéria (AIC),
- Bayesianského informačného kritéria (BIC),
- klinickej plauzibility (tzn. či sa extrapolovaná krivka vyvíja tak, ako by bolo očakávané pri aktuálnej znalosti povahy ochorenia, čo je vhodné konzultovať s panelom odborníkov).

Uplatňuje sa aj vizuálna inšpekcia extrapolovanej krivky. V prípade, že je vhodných viacero parametrických funkcií, mala by sa pre základný scenár zvoliť najlepšie zodpovedajúca krivka a vplyv použitia ostatných funkcií by mal byť overený v analýze scenárov (22).

Bezpečnosť

Údaje o bezpečnosti majú byť sumarizované podobným spôsobom ako údaje o bezpečnosti. Do ekonomického hodnotenia majú byť zahrnuté všetky nežiaduce účinky, ktoré majú ekonomický alebo klinický význam. Dôležité je zohľadniť najmä tie nežiaduce účinky, v ktorých sa porovnávané intervencie odlišujú a také nežiaduce účinky, ktoré majú zásadný vplyv na kvalitu života, mortalitu, adherenciu k liečbe alebo majú zásadné ekonomické dôsledky. Úvaha o zaradení, resp. nezaradení nežiaducich účinkov do ekonomického hodnotenia má byť v záverečnej správe transparentne popísaná.

Legislatíva v SR priamo neurčuje spôsob výberu zdroja údajov o účinnosti porovnávaných technológií vo farmako-ekonomických analýzach a určité usmernenie poskytuje len Metodická pomôcka. V predkladaných odporúčaniach je možné uviesť s ohľadom na ich rozsah len základné usmernenia k výberu zdrojov pre ukazovatele účinnosti, podrobnejšie informácie poskytujú viaceré, vyššie citované odporúčania ISPOR a iných inštitúcií.

2.8 Kvalita života

V prípade hodnotenia nákladovej efektívnosti intervencií formou analýzy užitočnosti nákladov sa klinické dôsledky liečby vyjadrujú vo forme rokov života štandardizovanej kvality. QALY vyjadruje mieru dĺžky života upravenú o kvalitu života (tzv. utilita, užitočnosť alebo váha kvality života) a teda zahŕňa v jednom ukazovateli zmenu v prežívaní ako aj v jeho kvalite. QALY tak predstavuje univerzálny ukazovateľ, ktorý umožňuje porovnávať prínosy intervencií naprieč rôznymi nozologickými jednotkami (23).

Pri výpočte hodnoty QALY je dôležité jasne a transparentne popísať, aké hodnoty užitočnosti sa použili. V optimálnom prípade sa používajú užitočnosti získané v populácii, pre ktorú sa analýza vykonáva. Pre Slovenskú republiku však neexistujú publikované údaje o užitočnosti. Preto sa v dôsledku absencie týchto údajov v lokálnych analýzach majú využiť údaje z iných krajín, najlepšie geograficky a ekonomicky podobného regiónu (napr. susedné štáty alebo Spojené kráľovstvo, ktoré takýmito údajmi

disponujú). Tieto vstupné hodnoty majú byť, podobne ako všetky ostatné kľúčové parametre, podrobené analýze citlivosti.

Váhy kvality života pre ten istý zdravotný stav sa môžu odlišovať (24) v závislosti od metódy zisťovania (priame metódy: vizuálna analógová škála [VAS], standard gamble [SG] alebo time trade-off [TTO]; nepriame metódy pomocou všeobecných dotazníkov, ako je EQ-5D (25) alebo SF-6D (26), prípadne použitie pre ochorenie špecifických dotazníkov) ako aj v závislosti od subjektu, ktorého preferencie sa merajú (pacient, verejnosť). Z toho dôvodu je vhodné v analýze užitočnosti nákladov používať pre všetky zdravotné stavy váhy kvality života zisťované rovnakou metódou.

Pre farmako-ekonomické analýzy sa odporúča použiť výsledky nepriamych metód zisťovania váh kvality života, ktoré využívajú na zisťovanie preferencií širokej verejnosti všeobecné multidimenzionálne dotazníky. Takto zistené populačné sety preferencií môžu byť potom použité na odhad utility u samotných pacientov. Jednotlivé dotazníky sa odlišujú počtom dimenzií (napr. EQ-5D-3L a EQ-5D-5L) ako aj použitou priamou metódou (VAS/SG/TTO) zisťovania (25;26).

V prípade, že všeobecné dotazníky nezachytávajú dostatočne vplyv ochorenia na kvalitu života a jej zmeny, je možné použiť aj pre ochorenie špecifické dotazníky (napr. dotazníky pre očné ochorenia, reumatoidné ochorenia a pod.). Výstupy takýchto dotazníkov sa odporúča mapovať (tzv. mapping) na všeobecné dotazníky, aby sa tak zabezpečila porovnateľnosť vypočítaných QALY medzi rôznymi intervenciami (27).

Údaje týkajúce sa kvality života predstavujú vzhľadom na častú absenciu lokálnych údajov jeden z najkomplikovanejších problémov pri lokálnych adaptáciách analýz užitočnosti nákladov. Vzhľadom na absenciu lokálnej sady váh kvality života sú preto výsledky lokálnych adaptácií farmako-ekonomických analýz náchylné na skreslenie výsledkov. Je preto veľmi dôležité, aby boli postupy použité na výpočet QALY dôkladne popísané, argumentované a podrobené analýze citlivosti, prípadne viacerým scenárovým analýzám (3).

Na Slovensku usmerňuje výber údajov o kvalite života vo farmako-ekonomických analýzach Metodická pomôcka, pričom táto uprednostňuje využívanie dotazníkov EQ-5D, Health Utilities Index a Quality of Well-Being Scale. V prípade liekov alebo iných technológií zameraných na ochorenia, pre ktoré zvyčajné dotazníky neodrážajú zmeny v zdravotnom stave pacientov dostatočne citlivo, uvádza ako možný variant získanie hodnôt užitočnosti od pacientov pomocou priamych metód merania užitočnosti (hodnotiaci škála typu time trade-off alebo standard gamble). Metodická pomôcka umožňuje využiť zahraničné údaje vo farmako-ekonomických analýzach a vyžaduje popis metódy výpočtu QALY použitej v pôvodnej štúdií.

2.9 Náklady

Pod pojmom náklady sa rozumie kvantifikácia vynaložených finančných prostriedkov z definovaných zdrojov na poskytnutú starostlivosť (zdravotnú, sociálnu, celospoločenskú) súvisiacu s ochorením, ktorého sa predkladaná farmako-ekonomická analýza týka (1). Pracovné skupiny ISPOR a medzinárodná literatúra odporúčajú zahrnúť do farmako-ekonomickej analýzy náklady na základe zvolenej perspektívy (28).

Všetky odporúčania sa zhodujú v tom, že náklady by sa mali prezentovať prehľadne. Množstvo zdrojov by sa malo vykazovať oddelene od jednotkových nákladov (jednotkových cien). Zároveň by mali byť jednotkové náklady špecifické pre konkrétnu krajinu/oblasť, z dôvodu rozdielnosti relatívnych či absolútnych cien a neprenositelnosti takýchto lokálne špecifických nákladov, vychádzať z lokálne dostupných zdrojov (28). Okrem uvedených základných odporúčaní pre prípravu a prezentáciu výsledkov analýzy dopadu na rozpočet je potrebné sa riadiť aj rozsiahlejšími medzinárodné akceptovanými odporúčaniami ISPOR (28).

S ohľadom na perspektívu hodnotenia sa odporúča postupnosť nasledovných krokov: identifikácia nákladov, identifikácia spotreby zdravotnej starostlivosti, vyhodnotenie nákladov (6;28).

Identifikácia nákladov

V rámci farmako-ekonomických analýz sa odporúča identifikácia a detailný popis všetkých relevantných nákladov, ktoré súvisia s analyzovanými zdravotnými stavmi/ochorením. Pre krytie výdavkov z verejného zdravotného poistenia sa odporúča uvádzať náklady platcov zdravotnej starostlivosti samostatne, v rozdelení na (6):

- 1. Priame medicínske náklady**, ku ktorým patria náklady na nemocničnú a ambulantnú starostlivosť, diagnostické vyšetrenia (vrátane laboratórnych a zobrazovacích zložiek), symptomatickú a špecifickú liečbu podľa platných indikácií, zdravotnícke pomôcky, dieticke potraviny, rehabilitačnú a kúpeľnú starostlivosť a pod. V prípade, že sa akákoľvek liečba v reálnej klinickej praxi odlišuje od aktuálne platných schválených indikácií, alebo indikačných obmedzení, je potrebné túto skutočnosť uviesť a odôvodniť (6;29).
- 2. Priame nemedicínske náklady**, predovšetkým náklady na dopravnú zdravotnú starostlivosť (ak je relevantná) (6;15;29).
- 3. Nepriame náklady** predstavujú stratené zdroje, ktoré nie sú kvôli ochoreniu vyprodukované a zahŕňajú predovšetkým sociálne výdavky, práceneschopnosť a invalidné dôchodky, sociálne príspevky ťažko zdravotne postihnutým a stratu produktivity postihnutého (analyzovanú kapitálovou alebo frikčnou metódou). Samostatnú položku nepriamych nákladov predstavujú vlastné výdavky pacientov (doplatky na lieky, vlastná doprava do zdravotníckeho zariadenia, neformálna starostlivosť, starostlivosť o dieťa) a tzv. nemerateľné (intangible) náklady (tzn. stratené zdroje kvôli bolesti a zníženej kvalite života). Táto nákladová zložka sa odporúča uviesť v prípade širšieho pohľadu a zahrnutia aj iných perspektív hodnotenia (napr. sociálnej a spoločenskej perspektívy), a to separátne v samostatnom scenári farmako-ekonomickej analýzy (6;30).

Identifikácia spotreby zdravotnej starostlivosti

Zahŕňa popis čerpania zdrojov pri spotrebe zdravotnej starostlivosti podľa druhu liečby a subkategórií definovaného zdravotného stavu a ďalej podľa vyčlenených deskriptívnych ukazovateľov sledovanej populácie (napr. podľa veku, hmotnosti, pohlavia, klinického štádia, línie liečby, morfológického typu ochorenia a pod.). V rámci identifikácie spotreby zdravotnej starostlivosti sa zisťuje aj vývoj a dynamika zmien (novej či predchádzajúcej) intervencie a dotknutej kohorty v čase (za účelom identifikácie komparátora a návykov liečby v lokálnom prostredí v porovnaní so svetovými, európskymi a lokálnymi usmerneniami) (28;29).

Údaje sumarizujúce konkrétne postupy poskytovania zdravotnej starostlivosti sa majú zakladať na dátach z reálnej klinickej praxe a majú byť podporené alebo inak odôvodnené platnými smernicami. Deskriptívne charakteristiky použitej zdravotnej starostlivosti majú byť prepočítané percentuálnym podielom a frekvenciou ich používania na priemerného pacienta definovanej kohorty a majú sa ziskávať (podľa stupňa EBM a lokálnej dostupnosti) z aktuálnych údajov alebo predikcií z registrov pacientov, databáz a výstupov zdravotných poisťovní, z neintervenčných (optimálne prierezových alebo longitudinálnych) kvantitatívnych štúdií alebo kvalitatívnych prieskumov na čo najširšej vzorke odborníkov disponujúcich skúsenosťami pri manažmente daného zdravotného stavu a z dostupnej lokálnej aktuálnej odbornej literatúry (28;30). V prípade kvalitatívnych prieskumov je nutné špecifikovať zameranie panelu odborníkov a kvantifikovať ich skúsenosti pri manažmente daného ochorenia/pacientov. Samostatne sa má popísať dizajn, metodika, zúčastnené centrá prieskumu a použité analýzy dát.

Vyhodnotenie nákladov

Zdroje cien a ich aktuálnosť ako aj použitá metodika ocenenia zdravotnej starostlivosti je potrebné podrobne popísať a vysvetliť. V rámci jednotlivých typov priamych medicínskych a nemedicínskych

nákladov sa odporúča vychádzať z aktuálne platných oficiálnych zoznamov cien a úhrad (napr. v SR sú to kategorizačné zoznamy pre lieky, dietetické potraviny, zdravotnícke pomôcky a špeciálny zdravotnícky materiál, úhrady za ambulantné výkony, resp. úhrady podľa DRG za hospitalizácie, a pod.), z aktuálnych lokálnych publikácií (ak sú relevantné), archívu predchádzajúcich žiadostí na stránke MZ SR (ak sú údaje relevantné a aktuálne), alebo z vyžiadaných údajov od štátnych autorít (v SR je to napr. NCZI, zdravotné poisťovne, MZ SR), alebo zo štúdií a prieskumov. V súvislosti so zvolenou perspektívou analýzy je nutné dbať na správnu terminológiu nákladov. Zdroje získaných údajov by mali byť uvedené tak, aby sa dali opakovane dohľadať (6;28;30).

V analýze nákladovosti je potrebné podrobne popísať a zdôvodniť použitý zdroj údajov a metódy zberu a analýzy dát. V prípade kvalitatívnych prieskumov je nutné špecifikovať dizajn a metodiku, ako aj zameranie panelu odborníkov a kvantifikovať ich skúsenosti pri manažmente daného ochorenia/pacientov. Dáta z výskumných správ a protokoly použité na zber dát, ktoré boli v analýze použité, je nutné priložiť do analýzy alebo sprístupniť hodnotiteľovi na vyžiadanie (3;17;18).

Uvádzanie nákladov

Všetky náklady sa majú transparentne uvádzať v agregovanej aj disagregovanej forme a v tabuľkovej forme sa majú uvádzať všetky významné zložky čistých nákladov na zdravotnú starostlivosť. Potrebne je uviesť aj zdroje cien použitých na ocenenie zdravotnej starostlivosti a ich aktuálnosť. Pre možnosť validácie výsledkov je vhodné uviesť aj množstvo a jednotkovú cenu spotrebovaných zdrojov (6;20).

V prípade totožných nákladov na rovnakú zdravotnú starostlivosť a pri rovnakej dĺžke a frekvencii jej využívania pri zavádzanej intervencii aj komparátore je možné túto položku v oboch ramenách neuvádzať (15;28).

V súvislosti so zvolenou perspektívou analýzy je nutné dbať aj na správnu terminológiu nákladov. Zdroje získaných údajov by mali byť uvedené dostatočne jasne tak, aby sa dali opakovane dohľadať. V prípade využitia údajov z prieskumov, štúdií a registrov je nutné ich správne citovať (3;17;18).

Vstupné údaje by mali byť prezentované v čo najvhodnejšej forme v závislosti od zvolenej perspektívy a typu analýzy. Najvhodnejšou formou je metóda mikrocostingu, pri ktorej sa odprezentujú všetky náklady súvisiace s manažmentom pacienta s určitým ochorením.

Na Slovensku sa v zmysle platných legislatívnych a metodických odporúčaní vyžaduje, aby sa vo farmako-ekonomických analýzách zahrnul pohľad platcu zdravotnej starostlivosti (t.j. zdravotných poisťovní). Zároveň sa však nevylučuje ani zahrnutie sociálnych výdavkov a straty produktivity, najmä vtedy ak je možné ich považovať za významné a je potrebné ich vyhodnotiť oddelene od priamych nákladov a výsledky sa uvedú v doplnkovej analýze.

V súlade s vyhláškou MZ SR č. 422/2011 Z. z. sa na Slovensku pri výpočte odhadovaných nákladov a vplyvov na rozpočet verejného zdravotného poistenia má vychádzať z cien liekov, zdravotníckych pomôcok, dietetických potravín alebo zdravotných výkonov a služieb, ktoré sú regulované vecne príslušným orgánom, inak z objektívne overiteľných cien; vychádza sa z cien platných/známych v deň podania farmako-ekonomického rozboru MZ SR.

Podľa Metodickej pomôcky je možné farmako-ekonomický rozbor uskutočňovať na základe spoločenského pohľadu a v takom prípade je potrebné oddelene preukázať výsledky jednotlivých zložiek nákladov (priame medicínske náklady, priame nemedicínske náklady, náklady súvisiace so zmenou produktivity (nepriame)). Zároveň však uvádza, že analýza má byť prispôbená pohľadu cieľových skupín, ktoré chcú oslovit' autori rozboru, pričom pre krytie výdavkov z verejných zdrojov je to pohľad zdravotných poisťovní. Metodická pomôcka usmerňuje aj niektoré ďalšie aspekty hodnotenia nákladovosti, ako napr. využívanie zahraničných údajov o nákladovosti, zahrnutie sociálnych výdavkov a nepriamych nákladov.

3 Farmako-ekonomické modely

Cieľom ekonomického modelovania vo farmako-ekonomike je odhadnúť očakávané klinické a ekonomické dôsledky porovnávaných alternatív (31). Tieto sú následne použité pri odhadovaní nákladovej efektívnosti posudzovanej intervencie. Modely sú v oblasti farmako-ekonomiky rutinne využívané najmä v nasledovaných situáciách:

- Potreba extrapolácie údajov do dlhšieho časového horizontu (nad rámec časového horizontu klinických štúdií).
- Potreba premeny zástupných ukazovateľov (napr. zmena krvného tlaku, HbA1C, cholesterolu atď.) na výsledný parameter s vyššou výpovednou hodnotou, tzv. koncový výsledok (prežívanie, resp. QALY).
- Potreba integrácie údajov z rôznych zdrojov a rôznej kvality (údaje o účinnosti, bezpečnosti, kvalite života a nákladovosti).
- Potreba porovnania intervencií, pre ktoré neexistuje priame (head-to-head) porovnanie prostredníctvom randomizovanej klinickej štúdie overujúcej ich komparatívnu účinnosť a bezpečnosť.

Existujú viaceré modelovacie techniky, pričom žiadnu nie je možné označiť za optimálnu. Výber vhodného typu modelu závisí od charakteru ochorenia ako aj intervencie, ktorá je predmetom analýzy.

Medzi najjednoduchšie modely sa zaraďujú rozhodovacie stromy (decision trees), ktoré sa využívajú pri modelovaní krátkodobých ochorení, prípadne ako súčasť zložitejších modelov (napr. kombinácia rozhodovacieho stromu a Markovovho modelu). Medzi komplikovanejšie modelovacie techniky sa zaraďujú modely pracujúce so zdravotnými stavmi (tzv. state transition models, najčastejšie ide o Markovove modely), simulačné modely diskretných udalostí (DSE; discrete-event simulation models, či dynamické prechodové modely (dynamic transmission models). Princípom modelov pracujúcich so zdravotnými stavmi je rozdelenie priebehu ochorenia do niekoľkých vzájomne sa vylučujúcich zdravotných stavov (asociovaných s nákladmi a dôsledkami v zmysle prežívania či kvality života), medzi ktorými sa simulovaná kohorta (alebo individuálny pacient) pohybuje v priebehu času – v prípade Markovových modelov v priebehu presne definovaných časových úsekov - cyklov. Špecifickým typom takýchto modelov sú tzv. partitioned survival models, ktoré kohortu pacientov v jednotlivých stavoch odhadujú na základe Kaplan-Meierových kriviek (a ich extrapolácií do dlhšieho časového horizontu). DES modely pracujú na úrovni individuálneho pacienta, ale namiesto pevných cyklov pracujú s flexibilným obdobím do vzniku ďalšej udalosti na základe charakteristík pacienta. DES modely sú náročné na vstupné údaje aj na software. Dynamic transmission models sa používajú najčastejšie na modelovanie prenosu infekčných chorôb a v prípade farmako-ekonomických analýz na vyhodnocovanie nákladovej efektívnosti vakcín.

Ekonomické modely použité vo farmako-ekonomickej analýze sa majú pripravovať pre prostredie zdravotného systému, pre ktoré sa analýza vykonáva. V prípade použitia modelu, ktorý bol vyhotovený pre iný zdravotný systém, je potrebné ho plne adaptovať na lokálne podmienky. Pri používaní ekonomických modelov sa má postupovať v súlade s odporúčaniami pre správnu prax pri ekonomickom modelovaní (32). Použité modely ako aj všetky predpoklady vykonané pri ich tvorbe/adaptácii majú byť transparentne a jasne popísané v sprievodnej správe. V rámci popisu ekonomického modelu je potrebné:

- Definovať typ ekonomického modelu a zdôvodniť výber tohto typu modelu.
- V prípade, že je to relevantné s ohľadom na typ modelu, je potrebné podrobne popísať a definovať zdravotné stavy, dĺžku cyklu a vzťahy medzi zdravotnými stavmi (nápomocná je schéma modelu).
- Definovať spôsob transformácie zástupných parametrov na prežívanie, resp. QALY.

- Definovať a podrobne popísať vstupné údaje o účinnosti (vrátane odôvodnenia výberu parametrickej funkcie na extrapoláciu kriviek v partition survival modeloch), nákladoch, kvalite života a akékoľvek iné údaje, ktoré vstupujú do procesu modelovania, vrátane referencií na všetky použité zdroje.

Pri predkladaní farmako-ekonomickej analýzy s cieľom získania úhrady pre zdravotnícke technológie je vhodné v záujme transparentnosti poskytnúť hodnotiteľom (pri zachovaní dôrazu na dôvernosť poskytnutých podkladov) plne funkčný ekonomický model so sprievodnou dokumentáciou.

Legislatívne a metodické požiadavky sa venujú problematike modelovania vo farmako-ekonomických analýzach len okrajovo v Metodической pomôcke. Okrem vyššie uvedených základných odporúčaní je potrebné sa riadiť rozsiahlejšími medzinárodne akceptovanými odporúčaniami ISPOR.

3.1 Diskontácia

Ak sú náklady a prínosy prezentované v časovom horizonte dlhšom ako jeden rok, budúce náklady aj prínosy je potrebné diskontovať (1). Diskontovanie je metóda prepočtu budúcich nákladov alebo výnosov na ich súčasnú hodnotu (33). Prepočet budúcich hodnôt na ich súčasnú hodnotu sa vykonáva nasledovne:

hodnota_t / (1 + r)^t,

t – časové obdobie, r – diskontná sadzba.

Väčšina zahraničných usmernení odporúča použiť na diskontovanie klinických dôsledkov a nákladov ročnú diskontnú sadzbu v rozpätí hodnôt 3-5%. Hoci sa vo väčšine krajín aplikuje rovnaká diskontná sadzba na klinické dôsledky aj náklady, niektoré krajiny (Poľsko, Belgicko a Holandsko) umožňujú použitie nižšej diskontnej sadzby na diskontáciu klinických dôsledkov (34). Použitie nižšej diskontnej sadzby pre klinické dôsledky ako pre náklady sa v odbornej literatúre odporúča v prípade technológií, ktoré prinášajú väčšinu prínosov v budúcnosti (napr. skrining, vakcinácia, lieky s úvodným podávaním).

V štúdií od autorov Gravelle & Smith (2001) sa uvádza, že ak zdravie ovplyvňuje príjem a nemá žiaden úžitkový efekt, potom diskontná sadzba pre prínosy sa má počítať podľa vzorca: čistá časová preferencia + (elasticita hraničného úžitku zo spotreby – 1) x rast reálneho príjmu (35). Claxton a kolektív autorov (2011) argumentujú, že vyššia diskontná sadzba pre náklady ako pre zdravie sa má použiť v prípade, ak sa očakáva zvýšenie prahovej hodnoty nákladov na QALY (1;35).

V zmysle Zákona č. 363/2011 Z. z. v znení neskorších predpisov, prahová hodnota na Slovensku sa určuje v závislosti od priemernej mesačnej mzdy, ktorá medzročne rastie. V prípade, že sa použijú tie isté hodnoty, ktoré boli použité pre výpočet 5 % ekonomickej diskontnej sadzby, v rovnici podľa Gravelle & Smith (2001): 0,992 % + (1,304-1) x 3,3 % (33; 36), nižšia diskontná sadzba pre prínosy by sa nachádzala na úrovni 2 %.

Na Slovensku je stanovená diskontná sadzba pre ekonomické analýzy na úrovni 5 % na základe dlhodobých spoločenských časových preferencií (social rate of time preference) (36) a rovnaká diskontná sadzba je v zmysle Vyhlášky MZ SR č. 422/2011 Z. z. povinná aj pre diskontovanie nákladov a prínosov vo farmako-ekonomických analýzach.

3.2 Výsledky a diskusia

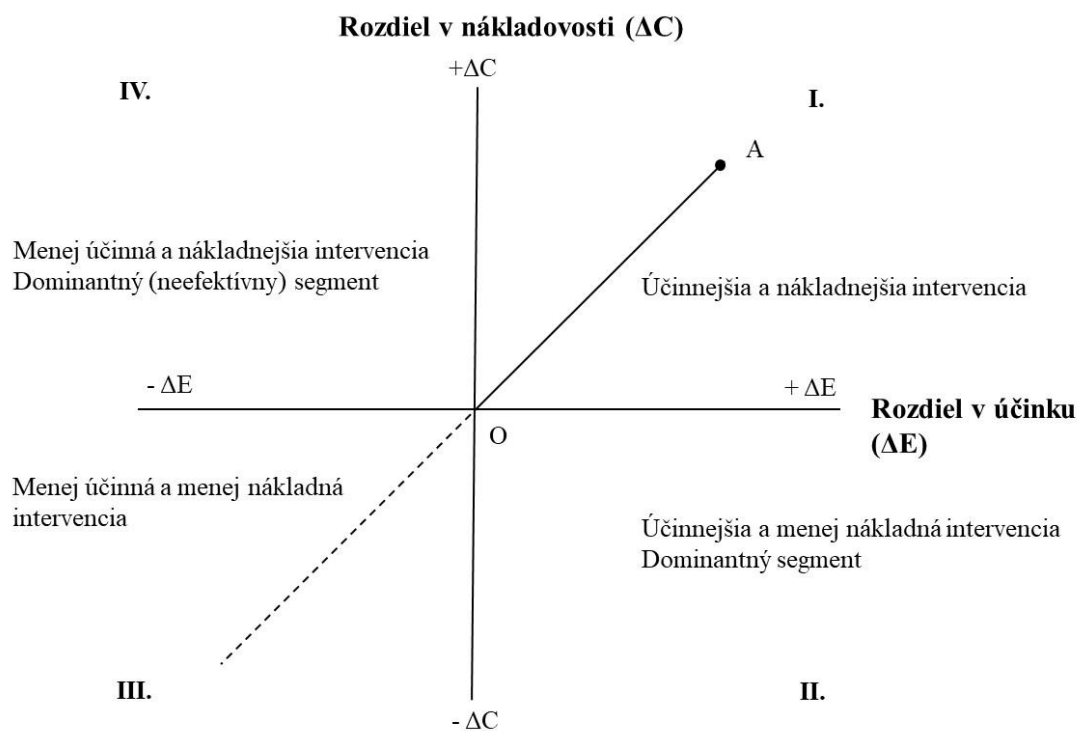
Pri prezentovaní výsledkov je potrebné zahrnúť všetky dôležité aspekty, ktoré môžu napomôcť k ich správnej interpretácii a (ak je to relevantné) aj k objektívnemu rozhodovaniu o financovaní technológie. Pri numerickom vyjadrení inkrementálnych nákladov a klinických dôsledkov sa odporúča výsledky prezentovať v tabuľkách, v prehľadnej agregovanej aj disagregovanej forme s jasným popisom a vysvetlením. Okrem numerických rozdielov medzi porovnávanými skupinami je potrebné uviesť

oddelené aj výsledné hodnoty pre všetky porovnávané intervencie. Pokiaľ je výsledkom analýzy pomer inkrementálnych nákladov a prínosov, odporúča sa uviesť okrem disagregovaného tabuľkového vyjadrenia výsledkov aj sumarizáciu zahŕňajúcu vysvetlenie výslednej hodnoty zohľadňujúce použité vstupné údaje, predpoklady a metodické prístupy. Kvôli komplexnosti je pri CUA vhodné prezentovať výsledky nielen vo forme parametra ICUR, ale aj v prirodzených jednotkách (napr. LYG-Life Years Gained; získané roky života) a uviesť nielen diskontované ale aj nediskontované výsledky.

Vplyv neistých vstupných parametrov a tiež vplyv neistoty vyplývajúcej zo štruktúry modelu a použitých predpokladov na odhadovanú inkrementálnu nákladovú efektívnosť je potrebné preveriť v analýze senzitivity a v doplnkovej analýze scenárov, ktoré sú popísané v samostatnej kapitole. V diskusii sa odporúča uviesť limitácie analýzy a zovšeobecniteľnosť jej výsledkov. Pokiaľ sú už pri študovanej technológii publikované iné analýzy nákladovej efektívnosti, mala by sa zahrnúť diskusia o tom, do akej miery sú zistenia porovnateľné a v čom spočívajú dôvody prípadných rozdielností (napr. iné metodologické prístupy, perspektíva, časový horizont, vstupné dáta, diskontná sadzba a pod.). Okrem toho sa v rámci diskusie odporúča uviesť všetky dôležité faktory, ktoré môžu ovplyvniť rozhodovanie o financovaní technológie (napr. etické a sociálne aspekty, alebo dopad na rozpočet platcu), eventuálne uviesť potrebu ďalšieho výskumu v danej problematike (1;3).

Numerické výsledky CUA (ICER, ICUR) sa môžu doplniť aj grafickým znázornením, pomocou tzv. kvadrantov nákladovej efektívnosti (tzv. cost-effectiveness plane) (1). Horizontálna os kvadrantov nákladovej efektívnosti predstavuje rozdiel v účinnosti medzi hodnotenou intervenciou a komparátorom a vertikálna os predstavuje rozdiel ich nákladovosti (obr. 1). Ak sa výsledok hodnotenia nachádza v kvadrante II alebo IV, hodnotená technológia (A) je účinnejšia a lacnejšia ako komparátor (O) a označuje sa ako dominantná technológia. V kvadrante IV je naopak hodnotená technológia menej účinná a nákladnejšia ako komparátor. V kvadrantoch I alebo III závisí výsledok nákladovej efektívnosti od zavedenej prahovej hodnoty, ktorá zohľadňuje ochotu platcu daného zdravotného systému finančne ohodnotiť klinické prínosy (resp. straty) nových technológií (1).

Obr. 1. Kvadranty nákladovej efektívnosti, podľa Black a kol. 1990 (37).



Legislatíva na Slovensku jednoznačne stanovuje, aké typy analýz je potrebné predložiť spolu so žiadosťou o zaradenie zdravotníckych technológií do systému úhrad. V zmysle Zákona č. 363/2011 Z. z. sa vyžaduje predloženie CUA (ktorú je možné doplniť o CEA), alebo v špecifických prípadoch CMA (ak má posudzovaný liek štatisticky nevýznamný rozdiel v účinnosti a bezpečnosti a zároveň nižšiu nákladovosť v porovnaní s komparátorom). Výsledky analýzy preto musia byť predložené v zodpovedajúcom formáte, buď ako inkrementálny pomer rozdielu nákladov a účinkov (náklady/QALY ICUR, ICER), alebo ako porovnanie nákladovosti v CMA. Metodická pomôcka špecifikuje niektoré ďalšie všeobecné požiadavky na prezentáciu výsledkov farmako-ekonomických analýzy (napr. zovšeobecniteľnosť a prenositeľnosť výsledkov analýzy).

3.3 Analýza senzitivity

Primárnym cieľom analýzy senzitivity je poskytnúť informácie o robustnosti výsledkov a záverov farmako-ekonomických analýz. Analýza senzitivity umožňuje skúmať dopad neistôt a nepresností na výsledky analýz, pričom môže byť zameraná na vplyv jednej premennej alebo viacerých premenných formou deterministickej analýzy senzitivity (DSA) – jednocestná analýza senzitivity (one-way sensitivity analysis, OWSA) alebo viac-cestná analýza senzitivity (multi-way sensitivity analysis, MWSA). Analýza senzitivity môže byť založená aj na overení vplyvu zmeny všetkých parametrov na základe priemeru a mier centrálnej tendencie a rozptylu (probabilistická analýza senzitivity, PSA) (38). Rozsah zmeny vstupných stredných hodnôt v DSA by mal byť založený na plauzibilných hodnotách získaných z rovnakého zdroja ako je stredná hodnota (napr. smerodajná odchýlka, 95 % interval spoľahlivosti). V prípade, že takéto údaje nie sú dostupné, stredné hodnoty by mali byť zmenené v plauzibilnom rozsahu (napr. +/- 20 %), pričom výber rozsahu by mal byť zdôvodnený (napr. zmena vstupného nákladu na zdravotný stav o 30 % môže byť plauzibilná; zmena pomeru rizík o 30 % môže viesť k neplauzibilným záverom) (38).

Výsledky deterministickej analýzy môžu byť prezentované v grafickej podobe (tzv. tornádo diagram), prípadne za účelom lepšej čitateľnosti aj vo forme tabuľky, ktorej obsahom majú byť okrem výsledných hodnôt ICER/ICUR aj čiastkové výsledky (t.j. inkrement QALY a inkrement nákladov) tak, aby bol výsledok analýzy jednoznačne interpretovateľný (38).

V rámci PSA sa overuje vplyv premenných vychádzajúcich z priemerných hodnôt a štatistických distribúcií, ktoré berú do úvahy štandardnú chybu priemeru (SE), pričom v prípade nedostupnosti takéhoto údaju sa má použiť plauzibilný rozsah hodnôt (napr. +/- 20 %). Výber štatistických distribúcií by mal rešpektovať povahu vstupného parametra tak, aby nedošlo ku generovaniu nereálnych hodnôt (napr. kvalita života vyššia ako 1, záporné náklady atď.), pričom výber distribúcií má byť zdôvodnený.

PSA sa opakuje s cieľom dosiahnutia stabilných výsledkov mnohokrát – je vhodné vykonať 1000 alebo viac simulácií. Výsledok každej PSA (ktorých je potrebné s cieľom dosiahnutia stabilných výsledkov vykonať veľké množstvo – 1000 a viac) je možné zakresliť do grafu nákladovej efektívnosti (cost-effectiveness plane, CEP) v podobe inkrementu nákladov a QALY. V uvedenom grafe je vhodné uviesť (a vyčíslieť) proporciu simulácií, ktoré spadajú do jednotlivých segmentov CEP. Súčasťou výstupu PSA má byť aj hodnota priemerného ICER/ICUR získaného z opakovaných simulácií. Porovnanie výsledku v základnom scenári s týmto priemerným ICER/ICUR by malo byť v rámci PSA jasne popísané a diskutované. Na základe vykonaných simulácií je možné zostrojiť krivku nákladovej efektívnosti (cost-effectiveness acceptability curve, CEAC), ktorá udáva s akou pravdepodobnosťou je intervencia nákladovo efektívna v porovnaní s komparátorom pri zvolenej hranici ochoty platiť (napr. s prahovou hodnotou nákladov/QALY).

Vplyv rôznych štrukturálnych nastavení modelu (napr. zohľadnenie/nezohľadnenie výskytu nežiaducich účinkov; odlišný zdroj pre modelovanie mortality spojennej s ochorením atď.) je potrebné zohľadniť v tzv. analýzach scenárov a ich výsledky popísať a diskutovať v sprievodnej správe farmako-ekonomickej analýzy.

Výsledky ekonomického modelovania by mali byť validované, t.j. porovnané s dostupnými údajmi z reálnej praxe (napr. prežívanie pacientov generované ekonomickým modelom pri liečbe komparátorom by malo korešpondovať s priemerným prežívaním pozorovaným v reálnej praxi) a výsledkami iných ekonomických modelovaní v rovnakej oblasti. Výsledky týchto porovnaní je potrebné popísať a diskutovať v sprievodnej správe farmako-ekonomickej analýzy. Farmako-ekonomickej analýzy je potrebné doplniť oboma typmi analýzy senzitivity (DSA a PSA) a v prípade, že je to relevantné, aj analýzami scenárov a validáciou.

Pravidlá pre vykonanie analýzy senzitivity vo farmako-ekonomických rozboroch na Slovensku stanovuje Vyhláška MZ SR č. 422/2011 Z. z. a sčasti aj Metodická pomôcka. V zmysle vyhlášky má analýza citlivosti vychádzať z najpravdepodobnejších hodnôt neurčitých parametrov, najpravdepodobnejších hodnôt neurčitých parametrov znížených najmenej o 30 % a najpravdepodobnejších hodnôt neurčitých parametrov zvýšených najmenej o 30 %.

4 Analýza dopadu na rozpočet

4.1 Úvod

Analýza dopadu (vplyvu) na rozpočet je odporúčaná mnohými národnými aj medzinárodnými smernicami ako nástroj rozhodovacieho procesu pri zavádzaní a hradení nových medicínskych intervencií. Táto analýza odhaduje dopad zavedenia medicínskej technológie na výdavky zdravotného systému a väčšinou dopĺňa analýzu nákladovej efektivity (28;39).

Na Slovensku je analýza dopadu na rozpočet v zmysle Vyhlášky MZ SR č. 422/2011 Z. z. o podrobnostiach farmako-ekonomického rozboru lieku povinnou súčasťou žiadosti o zaradenie nových liekov do zoznamu kategorizovaných liekov a vyžaduje sa tiež pri žiadosti o zrušenie indikačného obmedzenia alebo rozšírení indikačného obmedzenia liekov.

4.2 Cieľ analýzy

Cieľom analýzy vplyvu na rozpočet je odhad dopadu zavedenia medicínskej intervencie na výdavky zdravotníckeho systému. Cieľ analýzy má zohľadňovať potreby subjektu, ktorý vykonáva analýzu dopadu na rozpočet, či už sa jedná o zdravotný systém, zdravotné poisťovne, poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, alebo iné subjekty a v závislosti od toho sa môže líšiť napr. v dĺžke časového horizontu, alebo vo výbere typu nákladov (28;39).

4.3 Perspektíva hodnotenia

Perspektíva analýzy má odrážať jej účel a je potrebné, aby bola vykonaná z pohľadu subjektu, ktorý má hodnotenú technológiu financovať, napr. z perspektívy zdravotného systému, zdravotných poisťovní, alebo aj pacienta. Analýza má byť záro(veň dostatočne flexibilná, aby v nej bolo možné zahrnúť aj výdavky mimo zdravotného systému a aby z jej výsledkov bol zrejmý celkový dopad zavedenia technológie, vrátane perspektív ďalších platcov (napr. výdavky sociálneho systému, pacientov a pod.) (28;39).

S ohľadom na slovenské legislatívne a metodické požiadavky zahrnuté vo Vyhláške MZ SR č. 422/2011 Z. z. a v Metodickej pomôcke, analýza dopadu na rozpočet pre účely zaradenia lieku do systému úhrad zo zdravotného poistenia má byť realizovaná z pohľadu platcu, čiže z perspektívy zdravotných poisťovní, pričom v odôvodnených prípadoch je možné vykonať hodnotenie aj z celospoločenskej perspektívy. V takom prípade je potrebné výsledky prezentovať oddelene.

4.4 Cieľová populácia

Pojem „cieľová populácia pacientov“ zahŕňa populáciu všetkých pacientov vhodných na liečbu v zmysle indikácie hodnotenej technológie. Odhad veľkosti cieľovej populácie je veľmi dôležitý vstupný parameter potrebný pre výpočet dopadu zavedenia technológie na rozpočet. Preferovaným prístupom je získanie odhadov veľkosti a charakteristiky cieľovej populácie priamo od platcov zdravotnej starostlivosti. Pretože tieto údaje zvyčajne nie sú verejne dostupné, odporúča sa použiť výpočet založený na národných údajoch o incidencii a prevalencii ochorenia (28;39).

Na Slovensku je v zmysle Vyhlášky MZ SR č. 422/2011 Z. z. pri výpočte dopadu na rozpočet za účelom zaradenia lieku do zoznamu kategorizovaných liekov, potrebné uviesť predpokladaný počet liečených pacientov a výsledky analýzy vplyvu na rozpočet verejného zdravotného poistenia v roku, v ktorom sa farmako-ekonomický rozbor predkladá, a v nasledujúcich piatich rokoch. Za týmto účelom je potrebné čo najpresnejšie odhadnúť výpočet dynamiky cieľovej populácie pacientov počas piatich rokov prospektívne a zároveň aj rýchlosť zavedenia intervencie. Okrem toho, na Slovensku sú pre lieky určené

na liečbu ochorení s prevalenciou nižšou ako 1:50 000 zavedené špecifické legislatívne podmienky na zaradenie do systému úhrad. Nižšie uvádzame základné odporúčania pre odhad veľkosti cieľovej populácie.

Pre potreby vyčíslenia veľkosti cieľovej populácie pacientov je potrebné disponovať informáciami o celkovom počte všetkých jedincov pri danom ochorení podľa MKCH kódu alebo iného odôvodniteľného diagnostického kritéria a ďalších podmienok v zmysle indikácie liečiva. Cieľová populácia má odrážať skutočnú a úplnú veľkosť dotknutej populácie po zohľadnení všetkých podmienok a obmedzení vyplývajúcich z indikácie. Výpočet cieľovej populácie má zahŕňať:

1. Prevalentných pacientov, t.j. populáciu všetkých prežívajúcich pacientov s definovaným ochorením k určitému časovému bodu (tzv. bodová prevalencia), ktorým je zvolený (väčšinou posledný) deň v roku. Pod pojmom relevantnosť sa rozumie vzťah celkového prežívania pacientov pri ochorení, ktorého sa výpočet cieľovej populácie týka, v zmysle:
 - chronické ochorenia neinfekčného charakteru (napr. onkologické ochorenia, väčšina kardiovaskulárnych ochorení, chronických ochorení dýchacieho systému, chronických duševných a metabolických ochorení a pod.) s dlhodobým potenciálom relapsu/progresie (vrátane metastázovania) musia zahŕňať celoživotnú bodovú prevalenciu,
 - akútne prebiehajúce, väčšinou krátkodobé ochorenia (vrátane napr. úrazov a niektorých infekčných ochorení) s potenciálom úplného vyliečenia (tzn. nielen remisie ochorenia) majú zahŕňať intervalovú prevalenciu, kde zvoleným intervalom je medián času vedúci k úplnému vyliečeniu pri danom ochorení.
2. Všetkých novodiagnostikovaných pacientov, t. j. incidenciu ochorenia v aktuálnom roku, kedy sa žiadosť predkladá. Do výpočtov incidencie sa zahŕňajú aj pacienti, ktorí potenciálne zomrú v priebehu roka, nakoľko tento fakt ich neexkluduje z podania aspoň jednej dávky liečiva. V prípade absencie aktuálnych údajov o incidencii ochorenia je potrebné predikovať ich vhodne zvoleným a citovateľným matematickým postupom na národných dátach zo starších publikovaných zdrojov. V prípade úplnej absencie zdrojov je potrebné získať údaje o počte novopribudnutých ochorení za zvolenú časovú jednotku (ktorou je v prípade chronických ochorení jeden rok, v prípade akútnych vyliečiteľných ochorení medián trvania dĺžky ochorenia až do vyliečenia) iným štandardizovaným epidemiologickým postupom.

Pri odhadoch dopadu novej intervencie na rozpočet je dôležité zohľadnenie tzv. „catch-up“ („doháňacieho“) efektu. To znamená, že je potrebné zohľadniť aj tých pacientov, u ktorých už zlyhala špecifická terapia pred jedným alebo viacerými rokmi a poskytuje sa im najlepšia podporná starostlivosť alebo iná terapia, ktorá môže byť menej účinná ako nový liek.

Súčet absolútnych početností predposlednej koncoročnej prevalencie a aktuálnej incidencie ochorenia tvorí základňovú kohortu chorých, na ktorej je ďalej v zmysle indikácie liečiva možné aplikovať ďalšie obmedzenia na výpočet konkrétnej subkohorty pacientov (napr. podľa pohlavia a vekových kategórií, klinických štádií a foriem ochorenia vrátane napr. morfológie, výsledkov genetického, imunohistochemického a iného vyšetrenia, špecifických typov zdravotnej starostlivosti vrátane napr. línie a druhu liečby a pod.)

Tento spôsob aplikácie výpočtov sa definuje ako „top-down“ prístup, tzn. zhora (z celej populácie všetkých prežívajúcich pacientov) smerom nadol (na pacientov vhodných pre použitie danej technológie, resp. na liečbu podľa indikácie liečiva) a zahŕňa tak všetky potenciálne zdroje cieľovej populácie.

Pri aplikácii prístupu „bottom-up“ (zdola nahor), tzn. pri vyčíslení veľkosti populácie pacientov na základe počtov chorých, ktorí už v minulosti danú terapiu v SR absolvovali, je rizikom tzv. „šedá“ zóna,

tzn. Populácia, ktorá indikáciu na daný prístup spĺňa, ale z akýchkoľvek dôvodov obmedzujúcich dostupnosť technológie v minulosti (napr. pri žiadaní liečby na výnimky a pod.) ju nemohla absolvovať celá. Prístup „bottom-up“ sa pri výpočte cieľovej populácie pacientov odporúča len vo výnimočných prípadoch pri absencii akýchkoľvek celkových národných zdrojov prevalencie a incidencie ochorenia a v takomto prípade je potrebné do výpočtu zohľadniť časový vývoj spotreby daného liečiva za čo najširšie predchádzajúce obdobie (minimálne však za tri roky). Zároveň spôsob výpočtu negarantuje realnosť celkovej cieľovej populácie v nasledujúcich rokoch, nakoľko nedokáže väčšinou zohľadniť vo výpočte neznámu premennú pacientov z tzv. „sedej“ zóny.

Predikcia počtu liečených pacientov môže zohľadňovať mieru progresie, úmrtí, dĺžku liečby, podiely vyliečených a pod., ktoré musia byť relevantne odôvodniteľné a zdroje údajov verejne dohľadateľné. V prípade, ak existujú alternatívne technológie, je možné pri predikcii vychádzať z analýzy časového trendu ich penetrácie na lokálny trh. Všetky vyššie uvedené odhady je potrebné analyzovať vhodne zvolenými matematickými postupmi (28;39).

4.5 Komparátor

Podobne ako v analýze efektívnosti nákladov, komparátorom v analýze dopadu na rozpočet by mali byť aktuálne využívané intervencie v danom zdravotnom systéme. Môže to byť jedna konkrétna intervencia, v niektorých prípadoch žiadna intervencia, alebo len podporná liečba, najčastejšie sa však jedná o mix aktuálne využívaných intervencií v cieľovej populácii pacientov. Všetky identifikované intervencie používané v praxi v súlade so schválenou indikáciou je potrebné zohľadniť v základnom scenári, pričom ich zastúpenie má vychádzať z reálneho trhového podielu. Ak sa v cieľovej populácii využívajú „off-label“ intervencie (t.j. používané mimo schválenej indikácie), môžu sa doplnkovo uviesť v analýze scenárov alebo analýze senzitivity, aby sa poskytol čím presnejší popis aktuálneho spektra používaných intervencií a zároveň čo najreálnejší dopad na zdroje platcov v čase posudzovania. V prípade, že so zavedením novej intervencie súvisí použitie diagnostického testu, odporúča sa zahrnúť ho do analýzy v jeho predpokladanej frekvencii. Ak existuje predpoklad, že súčasný mix intervencií sa v priebehu času môže meniť aj pri neprítomnosti novej intervencie, je potrebné túto skutočnosť zohľadniť pri identifikácii mixu komparátorov (epidemiologické zmeny trendov, dostupnosti intervencií v použiteľnom mixe a pod.).

Odporúčaným zdrojom pre údaje o aktuálnom mixe intervencií sú údaje platcu. Ak tieto údaje nie sú dostupné, možno použiť publikované údaje o využívaní aktuálnych intervencií z registrov, databáz poisťovní, lokálnych prieskumov, prieskumu trhu alebo iných sekundárnych zdrojov (28;39).

Rýchlosť zavádzania novej intervencie a zloženie budúceho mixu intervencií závisí od rozsahu, v ktorom nová intervencia nahradí alebo doplní aktuálne používané intervencie. Odhad rýchlosti zavádzania novej intervencie sa odporúča vykonávať na základe použitia údajov z iného regiónu, kde už bola intervencia zavedená; použitím odhadu očakávaného podielu na trhu od výrobcu; alebo extrapoláciou skúseností s rozšírením produktu pri podobnej intervencii a podmienkach. Na odhad rozsahu, v akom bude dostupnosť novej intervencie redukovať použitie každej aktuálne používanej intervencie, sa odporúča použiť ako zdroje prieskum trhu, odhady výrobcu alebo skúsenosti klinických expertov (28;39).

Je vhodné, aby komparátor zvolený v analýze dopadu na rozpočet, bol konzistentný s komparátorom zvoleným v analýze nákladovej efektívnosti (ak je táto realizovaná). V niektorých situáciách, napr. ak v analýze nákladovej efektívnosti nie je možné vykonať porovnanie so všetkými používanými technológiami, nemusí sa zloženie komparátorov plne zhodovať.

V slovenských legislatívnych a metodických opatreniach nie sú detailne popísané odporúčania týkajúce sa výberu komparátora v niektorých špecifických situáciách, napr. pri off-label technológiách, alebo

pri ochoreniach kde sa používa väčšie množstvo intervencií, alebo ak pre niektoré technológie nie je možné vykonať priame ani nepriame porovnanie výsledkov o účinnosti a bezpečnosti. V takom prípade je vhodné sa riadiť medzinárodnými odporúčaniami odbornej spoločnosti ISPOR, ktoré publikoval Sullivan a kol. v roku 2014 (28).

4.6 Časový horizont

Časový horizont analýzy by mal zohľadňovať rozpočtový proces platcu, pričom najčastejšie sa používa obdobie 1-5 rokov. Ak je zvolený iný časový horizont, je potrebné zdôvodnenie so zreteľom na cieľ analýzy, charakter ochorenia a trvanie liečby. Dlhší časový horizont môže mať svoje opodstatnenie napr. pri vakcinácii, prevencii a pod., kedy sa možné úspory prejavujú neskôr ako za 5 rokov. Časový horizont by preto mal byť zvolený tak, aby sa počas neho prejavili hlavné rozdiely v nákladoch a úsporách medzi scenármi (28;39).

Na Slovensku sa v zmysle Vyhlášky MZ SR č. 422/2011 Z. z. odporúča použiť časový horizont piatich rokov od zavedenia novej intervencie do systému úhrad.

4.7 Modelovanie

Podobne ako pri analýze nákladovej efektívnosti sa na stanovenie analýzy vplyvu na rozpočet verejného zdravotného poistenia využíva modelovanie, pretože je tak možné lepšie definovať cieľovú populáciu, zahrnúť relevantného komparátora, náklady a vykonať analýzu v rámci vhodného časového horizontu v rôznych scenároch.

V analýze vplyvu na rozpočet verejného zdravotného poistenia sa odporúča modelovať súčasný stav bez novej technológie (liek, zdravotnícka pomôcka, dietetická potravina alebo zdravotný výkon/služba) a stav po zaradení novej technológie do systému úhrad. Oba scenáre musia reflektovať zmeny veľkosti populácie, zastúpenie jednotlivých technológií na trhu alebo zmeny v poskytovanej zdravotnej starostlivosti. Výsledkom je prezentácia dát vo forme inkrementu/dekrementu nákladov po zavedení novej technológie, alebo akejkolvek zmeny v zmysle používania súčasnej technológie (28;39).

Na výpočet vplyvu na rozpočet verejného zdravotného poistenia je vhodné použiť prehľadné tabuľkové výstupy v prostredí Excel, a to najmä kvôli ľahšej zrozumiteľnosti pre platcov (28;39). Ak je to potrebné, môže sa použiť kohortový model špecifický pre ochorenie, alebo individuálny simulačný model, avšak v takom prípade má takýto model spĺňať medzinárodne akceptované odporúčania (32).

4.8 Vstupné údaje

Vstupné údaje analýzy vplyvu na rozpočet verejného zdravotného poistenia majú prioritne vychádzať z dostupných národných zdrojov a až v prípade, ak lokálne vstupné údaje nie je možné získať, môže byť použitý zahraničný zdroj. Za národné zdroje sa považujú najmä overiteľné údaje štátnych orgánov, stanoviská národných expertov, lokálne prieskumy alebo údaje poskytnuté platcami. Kľúčovými vstupnými údajmi analýzy vplyvu na rozpočet verejného zdravotného poistenia sú okrem cieľovej populácie pacientov, ktorá je podrobnejšie popísaná vyššie, náklady na novú a existujúcu technológiu a zmeny vo využívaní zdravotnej starostlivosti súvisiace so zavedením technológie (28;39). Zavedenie nových intervencií môže viesť k zmene vo využívaní zdravotnej starostlivosti (napr. zníženie frekvencie hospitalizácií). Preto ak sú dostupné spoľahlivé údaje a ak sa očakáva, že uvedené zmeny budú mať dopad na zdravotnícky rozpočet, mali by sa tieto náklady zahrnúť, avšak model má byť dizajnovaný tak, aby bolo možné ich interpretovať oddelene. V prípade, že so zavedením novej intervencie priamo súvisí použitie diagnostického testu, odporúča sa zahrnúť ho do analýzy v jeho predpokladanej frekvencii.

Štandardne sa v tomto type analýzy hodnotia len priame náklady na liečbu a náklady mimo zdravotného systému sa zohľadňujú len zriedkavo, napr. zahrnutie sociálnych výdavkov pri komplexnom hodnotení

výdavkov, pri potrebe zohľadnenia produktivity práce z pohľadu zamestnávateľov, alebo pri ochoreniach s vysokou mortalitou, ktoré majú dopad na výber daní a poistného (28;39). Odhad nákladov by sa mal čo najviac priblížiť reálnym výdavkom a mal by byť založený na aktuálnej akvizičnej cene intervencie pre platcu (vrátane akýchkoľvek zliav), ako aj dodatočných nákladov na požadovanú diagnostiku. Ak takéto údaje nie sú verejne dostupné, mali by sa použiť verejne dostupné cenníky.

Pri analýze dopadu na rozpočet sa diskontácia neodporúča, pretože pre platcu je dôležitá informácia o očakávanom dopade zavedenia intervencie v každom časovom bode analýzy, avšak je možné ju doplniť v prípade požiadavky platcu, alebo hodnotiteľa (28;39).

4.9 Výsledky

Podobne ako pri analýze efektívnosti nákladov, popísanej vyššie, výsledky analýzy dopadu na rozpočet majú byť jasne a zrozumiteľne vysvetlené, aby bolo možné analýzu jednoducho overiť, eventuálne replikovať. Pri použití modelovania sa majú uprednostňovať tabuľky so zrozumiteľnou štruktúrou a dizagregovanými výstupmi, zahŕňajúcimi údaje o počte pacientov, využívaní zdrojov a nákladovosti. Tieto údaje majú byť uvedené pre každé obdobie časového horizontu a zvlášť pre jednotlivé intervencie, nežiaduce udalosti a zdravotné stavy. Ak je predmetom analýzy viacero indikácií, resp. viacero podskupín cieľovej populácie, je potrebné ich tiež prezentovať oddelene. Použitý model má byť jasne popísaný, vrátane všetkých predpokladov. K validácii výsledkov analýzy sa pre vyhodnotenie neistoty spojenej so vstupnými údajmi a dizajnom modelu odporúča deterministická analýza senzitivity. Ku všetkým použitým dátam je potrebné priložiť referencie. V prípade, že sa použijú nepublikované údaje, je potrebné to zdôvodniť a údaje predložiť, alebo ich sprístupniť na vyžiadanie.

V súlade s vyhláškou MZ SR č. 422/2011, Z. z. sa na Slovensku pri výpočte odhadovaných nákladov a vplyvov na rozpočet verejného zdravotného poistenia má vychádzať z cien liekov, zdravotníckych pomôcok, dietetických potravín alebo zdravotných výkonov a služieb, ktoré sú regulované vecne príslušným orgánom, inak z objektívne overiteľných cien; vychádza sa z cien platných v deň podania farmako-ekonomického rozboru MZ SR.

Legislatíva na Slovensku detailnejšie neurčuje aký typ priamych nákladov sa má zohľadniť v analýzach dopadu nových liekov na rozpočet za účelom zaradenia lieku do systému úhrad (a tiež pri žiadosti o zrušenie indikačného obmedzenia alebo rozšírení indikačného obmedzenia liekov), avšak v prevažnej väčšine predkladaných analýz žiadatelia uvádzajú jednoduché tabuľkové vyjadrenie dopadu zavedenia novej technológie bez zohľadnenia vplyvu na iné typy zdravotnej starostlivosti (napr. hospitalizácií a pod.). Okrem uvedených základných odporúčaní pre prípravu a prezentáciu výsledkov analýzy dopadu na rozpočet, je potrebné sa riadiť aj rozsiahlejšími medzinárodne akceptovanými odporúčaniami ISPOR (28).

5 Závěrečná správa o farmako-ekonomickéj analýze

Transparentnosť a štruktúra správ je pri farmako-ekonomických hodnoteniach veľmi dôležitá, pretože pri nesprávnom rozhodovaní, ktoré vychádza zo zavádzajúcich informácií, môže dôjsť k neefektívnemu vynakladaniu prostriedkov a významným finančným stratám. Závěrečná správa má preto obsahovať všetky dôležité informácie umožňujúce preskúmanie a zhodnotenie metodiky, vstupných údajov a záverov štúdie.

Pri tvorbe, ale aj hodnotení správy o farmako-ekonomickéj analýze sa odporúča riadiť sa medzinárodne uznávanými odporúčaniami CHEERS, ktorých cieľom je poskytnúť usmernenia, ktoré majú slúžiť ako nástroj pre tvorbu a hodnotenie vykazovania zdravotnícko-ekonomického hodnotenia (3). Veľmi dôležité je podrobne popísať použitú metodiku a postup uviesť v krokoch, aby bolo možné rozumieť jednotlivým postupom, preveriť použité dáta a ich zdroje a na ich základe analýzu replikovať. Správa má byť napísaná jasne a zrozumiteľne, bez akýchkoľvek nepresných a zavádzajúcich tvrdení. Pri všetkých použitých postupoch, vstupných údajoch, alebo prevzatých informáciách je potrebné uviesť citácie na zdroje, ktoré je možné dohľadať a vykonať ich overenie. Pokiaľ niektoré použité údaje alebo postupy nie sú publikované, majú byť citované ako „data on file“ a musia byť dostupné hodnotiteľom na požiadanie pri zohľadnení zachovania dôvernosti týchto údajov. Ak niektoré informácie nie sú vôbec dostupné a použijú sa racionálne predpoklady, tieto je potrebné transparentne uviesť a zdôvodniť.

Závěrečné správy majú obsahovať základné formálne náležitosti, ako je delenie textu do kapitol, jednotné formátovanie, číslovanie strán, dátum vykonania analýzy a v prípade publikácie v odborných časopisoch aj ďalšie náležitosti vyžadované vydavateľom. Správa má byť kvôli prehľadnosti štruktúrovaná a má obsahovať jasne oddelené časti: cieľ analýzy, populácia, perspektíva, časový horizont, typ analýzy, popis ochorenia, zaužívanej liečby a komparátora, popis hodnotenej technológie, modelovanie, formát výsledkov, zdrojové údaje o účinnosti, kvalite života a nákladovosti, diskontná sadzba, výsledky, analýza citlivosti, diskusia a prehľad použitej literatúry a zdrojov. V prípade rozsiahlej analýzy je kvôli prehľadnosti vhodné, ak sa okrem súhrnnej správy uvedie pri každej kapitole analýzy zhrnutie najdôležitejších bodov.

Štruktúra farmako-ekonomického rozboru predkladaného na Slovensku za účelom zaradenia lieku do systému úhrad je určená povinným formulárom, publikovaným na stránke MZ SR. Obsah farmako-ekonomického rozboru určuje aj Vyhláška MZ SR č. 422/2011 Z. z. a sčasti aj Metodická pomôcka. Okrem uvedených usmernení je potrebné v závěrečnej správe zohľadniť aj požiadavky medzinárodne uznávaných odporúčaní CHEERS, ktoré sú na stránke www.ispor.sk dostupné aj v slovenskom jazyku (3).

6 Farmako-ekonomika v kontexte hodnotenia zdravotníckych technológií

Ekonomika zdravia, resp. farmako-ekonomika je súčasťou širšieho procesu HTA. Pod pojmom HTA sa rozumie interdisciplinárny proces, ktorý sumarizuje informácie o medicínskych, sociálnych, ekonomických a etických aspektoch využívania zdravotníckych technológií, pričom hodnotenie sa vykonáva systematickým, transparentným, nepredpojatým a robustným spôsobom (6). Cieľom HTA je poskytnúť informácie potrebné pre rozhodovanie o účinnej a bezpečnej zdravotníckej politike, ktorá je orientovaná na pacienta a snaží sa dosiahnuť najlepšiu možnú hodnotu. Hodnotenie má zahŕňať 9 základných oblastí, zahŕňajúcich popis súvisiacej problematiky a hodnotenej technológie, jej účinnosť a bezpečnosť a tiež ekonomické, etické, organizačné, sociálne a právne aspekty jej zavádzania do praxe (40). Využívanie týchto oblastí pri rozhodovaní o financovaní nových zdravotníckych technológií sa významne líši medzi rôznymi krajinami. Kým niektoré sa zameriavajú najmä na klinické prínosy a ekonomické hodnotenie je skôr druhoradé, v mnohých ďalších krajinách, vrátane Slovenska, je nákladová efektívnosť dôležitou súčasťou procesu rozhodovania o úhradách.

6.1 Kritériá pri hodnotení prínosov zdravotníckych technológií

Najčastejšie sa pri hodnotení nákladovej efektívnosti využíva parameter náklady/QALY, ktorý je však zároveň aj často kritizovaný, pretože zahŕňa len tri vstupné parametre (náklady, dĺžku prežívania a kvalitu života súvisiacu so zdravím) a nezohľadňuje ďalšie prínosy spojené so zavedením technológie (41). Na druhej strane je jeho výhodou využiteľnosť pri porovnávaní nákladovej efektívnosti technológií naprieč rôznymi diagnózami a tiež rozsiahla, dlhodobou využívaná štandardizovaná metodika. Mnohé krajiny zohľadňujú v procese rozhodovania aj ďalšie kritériá, ako napr. inovatívnosť technológie, nenaplnenú potrebu liečby, závažnosť ochorenia, „orphan status“, či dopad na rozpočet. Tieto kritériá sa môžu pritom uplatňovať tak, že sa akceptuje vyššia prahová hodnota nákladov/QALY, alebo sa zohľadňujú ďalšie aspekty prínosu v samotnom hodnotení klinických prínosov a nákladovej efektívnosti (42). Napríklad vo Veľkej Británii sa pri technológiách, ktoré zlepšujú prežívanie v terminálnych štádiách života, môže uplatniť vyššia pridaná hodnota kvality života, čo umožňuje dosiahnuť nižšie výsledné náklady/QALY. Iný prístup je zavedený v SR, kde sa základná prahová hodnota, ktorá je stanovená ako 35-násobok priemernej mesačnej mzdy v národnom hospodárstve, môže znížiť alebo zvýšiť po zohľadnení piatich ďalších kritérií. V posledných rokoch sa začínajú uplatňovať aj tzv. viackritériové rozhodovacie analýzy (MCDA-Multicriteria Decision Analysis), pri ktorých je ekonomické hodnotenie len jedným z viacerých kritérií a výsledkom takejto analýzy je vážený priemer skóre všetkých posudzovaných kritérií (43). Podobne ako výber kritérií, aj spôsob zohľadňovania kritérií pri hodnotení prínosov zdravotníckych technológií sa medzi krajinami významne líši a zahŕňa rôzne systémy od jednoduchých skórovacích systémov, až po komplexné MCDA analýzy, ktoré si vyžadujú matematické modelovanie.

6.2 Prahová hodnota nákladovej efektívnosti

Prahová hodnota nákladovej efektívnosti vyjadruje maximálnu hodnotu pomeru nákladov a dôsledkov (vyjadrenú väčšinou ako náklady/QALY), pri ktorej sa zdravotnícka technológia považuje v príslušnom zdravotníckom systéme za nákladovo efektívnu. Ak sa tento pomer nachádza nad stanovenou prahovou hodnotou, tak sa znižuje pravdepodobnosť zaradenia technológie do systému úhrad, alebo to dokonca môže predstavovať legislatívnu prekážku, ako je tomu napr. v SR, alebo Poľsku. Prahová hodnota nákladovej efektívnosti vyjadruje ochotu zdravotníckeho systému financovať zdravotnícke technológie a jej hodnota sa medzi rôznymi krajinami významne líši, pričom (po upravení na paritu kúpnej sily) varíruje v rozpätí od 4 419 USD/QALY v Thajsku, do 173 971USD/QALY v Nórsku (44). Niektoré

krajiny majú stanovenú túto hodnotu arbitrárne, alebo sa odkazujú na Svetovú zdravotnícku organizáciu a stanovujú ju na úrovni jeden až trojnásobku HDP na obyvateľa (45).

Ako je uvedené vyššie, na Slovensku je pri zaradovaní liekov do systému úhrad legislatívne zavedená flexibilná prahová hodnota nákladov/QALY, ktorej základná hodnota sa stanovuje podľa priemernej mesačnej mzdy v národnom hospodárstve a ďalších piatich legislatívne určených kritérií. Výhodou tohto prístupu je to, že okrem nákladovosti a prínosov z hľadiska prežívania a kvality života sa zohľadňujú do istej miery aj niektoré ďalšie kritériá dôležité pre objektívne posudzovanie nových liekov.

6.3 Prenositel'nosť údajov medzi krajinami

Výsledky farmako-ekonomických analýz vykonaných v rôznych krajinách sa môžu významne odlišovať a ich prenášanie, rovnako ako aj prenášanie rozhodnutí o financovaní hodnotených zdravotníckych technológií sa preto neodporúča (29). Dôvodom je množstvo navzájom sa líšiacich lokálnych faktorov, ako sú napr. zavedené terapeutické postupy, nákladovosť, výber cieľovej populácie, ale aj metodických požiadaviek (napr. výška diskontnej sadzby, perspektíva analýzy a pod.), ktoré majú vplyv na výsledky farmako-ekonomickej analýzy. Hodnotenie nákladovej efektívnosti je preto potrebné interpretovať v kontexte konkrétneho zdravotného systému. Vo všeobecnosti sa za prenositeľné považujú výsledky o účinnosti a bezpečnosti technológií prevzaté z klinických štúdií. Ak sa prenášajú hodnoty kvality života, mali by sa použiť údaje zo socio-ekonomicky a geograficky podobných krajín a tiež je potrebné prihliadať na spôsob ich zbierania, pretože metodické požiadavky krajín sa v tomto ohľade môžu líšiť. Naopak, neodporúča sa prenášať epidemiologické údaje a údaje o využívaní zdravotnej starostlivosti a nákladovosti a zaužívaných terapeutických postupoch. Použitie akýchkoľvek zahraničných údajov vo farmako-ekonomických analýzach je potrebné podrobne zdôvodniť a ich vplyv na výsledky analýzy overiť v citlivostnej analýze (1;29).

Metodická pomôcka zohľadňuje a špecifikuje niektoré aspekty prenositeľnosti údajov o klinických účinkoch, kvalite života, nákladovosti a nákladovej efektívnosti zdravotníckych technológií.

7 Literatúra

1. Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, et al. *Methods for the economic evaluation of healthcare programmes*. 4th ed. Oxford: Oxford University Press; 2015.
2. INAHTA (International Network of Agencies for Health Technology Assessment). "HTA glossary". INAHTA. Dostupné online: <http://htaglossary.net/>
3. Husereau D, Drummond M, Petrou S, et al. ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines-CHEERS Good Reporting Practices Task Force. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)-explanation and elaboration: a report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force. *Value Health*. 2013 Mar-Apr;16(2):231-50.
4. EUnetHTA JA 2 WP 8. HTA Core Model® (version 2.0 PDF). EUnetHTA – European network for Health Technology Assessment, 2013. Dostupné online: <http://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2018/03/HTACoreModel3.0-1.pdf>
5. Sculpher M. Subgroups and heterogeneity in cost-effectiveness analysis. *Pharmacoeconomics*, 2008, 26(9):799-806.
6. EUnetHTA. *Methods for health economic evaluations - A guideline based on current practices in Europe*. EUnetHTA2015. Dostupné online: www.eunetha.eu/eunetha-guidelines
7. NICE. *Guide to the methods of technology appraisal*. NICE, 2013. Dostupné online: <https://www.nice.org.uk/process/pmg9/resources/guide-to-the-methods-of-technology-appraisal-2013-pdf-2007975843781>
8. Ollendorf DA, Chapman R, Pearson SD. *Assessing the Effectiveness and Value of Drugs for Rare Conditions. A Technical Brief for the ICER Orphan Drug Assessment & Pricing Summit*. May 2017.
9. Drummond MF, Wilson DA, Kanavos P. Assessing the economic challenges posed by orphan drugs. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*. 23:1 (2007), 36-42.
10. Tengs TO. Cost-Effectiveness versus Cost-Utility Analysis of Interventions for Cancer: Does Adjusting for Health-Related Quality of Life Really Matter? *Value in Health*. Vol 7, Nr. 1. 2004.
11. *General Methods for the Assessment of the Relation of Benefits to Costs*. Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG). Version 1.0., 2009.
12. Jansen JP, Fleurence R, Devine B, et al. Interpreting indirect treatment comparisons and network meta-analysis for health-care decision making: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: part 1. *Value Health*. 2011 Jun;14(4):417-28.
13. Culyer AJ, Econ D, Chalkidou K. Economic Evaluation for Health Investments En Route to Universal Health Coverage: Cost-Benefit Analysis or Cost-Effectiveness Analysis? *Value in Health* 22(2019) 99-103.
14. Kobelt. G. *Health Economics: An introduction to Economic Evaluation*. Third edition. Office of Health Economics. 2013. Dostupné online: <https://www.ohe.org/publications/health-economics-introduction-economic-evaluation#>
15. Hay JW, Smeeding J, Carroll NV, 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*. 2009;13(1):3-7.
16. Moher D et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *J. Clin. Epidemiol*. 2009 62, 1006–1012.
17. Ramsey S et al. Good Research Practices for Cost-Effectiveness Analysis Alongside Clinical Trials: The ISPOR RCT-CEA Task Force Report. *Value Health*. 2005; 8(5):521-533.
18. Ramsey SD, Wilke RJ, Glick H, et al. Cost-effectiveness analyses alongside clinical trials II – an ISPOR Good Research Practices Task Force Report. *Value in Health*. 2015; 18 (2): 161-172.

19. Jansen, Jeroen P. et al. Interpreting Indirect Treatment Comparisons and Network Meta-Analysis for Health-Care Decision Making: Report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: Part 1. *Value in Health*, Volume 14, Issue 4, 417 - 428.
20. Hoaglin, David C. et al. Conducting Indirect-Treatment-Comparison and Network-Meta-Analysis Studies: Report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: Part 2. *Value in Health*, Volume 14, Issue 4, 429 - 437.
21. Ritesh Singh, Keshab Mukhopadhyay. Survival analysis in clinical trials: Basics and must know areas. *Perspect Clin Res*. 2011 Oct-Dec; 2(4): 145–148.
22. Latimer, N. NICE DSU Technical Support Document 14: Undertaking survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials - extrapolation with patient-level data. 2011. Dostupné online: [//www.nicedsu.org.uk](http://www.nicedsu.org.uk)
23. Solomon JA. Quality Adjusted Life Years. In: Quah SR. *International Encyclopedia of Public Health (Second Edition)*, Academic Press, 2017, s. 224-228, ISBN 9780128037089. Dostupné online: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803678-5.00368-4>
24. Dolan P, Sutton M. Mapping visual analogue scale health state valuations onto standard gamble and time trade-off values. *Soc Sci Med*. 1997;44(10):1519-30.
25. <https://euroqol.org/>.
26. University of Sheffield School of Health and Related Research (SchHARR). SF-6D: University of Sheffield; 2017.
27. Wailoo AJ, Hernandez-Alava M, Manca A, et al. Mapping to estimate health-state utility from non-preference-based outcome measures: an ISPOR Good Practices for Outcomes Research Task Force Report. *Value Health* 2017; 20(1):18-27.
28. Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, et al. Budget impact analysis. Principles of good practice: report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. *Value in Health*. 2014;17(1): 5-14.
29. Drummond M, Barbieri M, Cook J, et al. Transferability of economic evaluations across jurisdictions: ISPOR Good Research Practices Task Force report. *Value Health*. 2009;12(4):409-18.
30. Drummond M, Brown R, Fendrick AM, et al. Use of pharmacoeconomics information--report of the ISPOR Task Force on use of pharmacoeconomic/health economic information in health-care decision making. *Value Health*. 2003;6(4):407-16.
31. Siebert U. When should decision-analytic modeling be used in the economic evaluation of health care? *Eur J Health Econ* 2003; 4(3): 143-150.
32. 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(5):796-803.
33. Gravelle H, Smith D. Discounting for health effects in cost benefit and cost-effectiveness analysis. *Health Econ*. 2001 a 10(7):587–99.
34. Bracco A, Krol M. Economic evaluations in European reimbursement submission guidelines: current status and comparisons. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2013 Oct;13(5):579-95.
35. Claxton K, Paulden M, Gravelle H, Brouwer W, Culyer AJ. Discounting and decision making in the economic evaluation of health care technologies. *Health Econ*. 2011 a 20:2–15.
36. Úrad podpredsedu vlády SR pre investície a informatizáciu, 2017, Rámec na hodnotenie verejných investičných projektov v SR.
37. Black WC. The CE plane: a graphic representation of cost-effectiveness. *Med Decis Making*. 1990;10(3):212-4.
38. Briggs AH, Weinstein MC, Fenwick E, et al. Model parameter estimation and uncertainty analysis: a report of the ISPOR-SMDM modeling good research practices task force-6. *Value Health*. 2012;15(5):835-842.
39. Mauskopf J, Earnshaw SR, Brogan A, et al. Budget-impact analysis of health care interventions: a practical guide. 1st ed. Cham: Switzerland. Springer International Publishing AG; 2017.

40. Kristensen FB, Lampe K, Wild C, Cerbo M, Goettsch W, Becla L. The HTA Core Model®-10 Years of Developing an International Framework to Share Multidimensional Value Assessment. *Value Health*. 2017;20(2):244-250.
41. Goldman D, Lakdawalla D, Philipson TJ, Yin W. Valuing health technologies at NICE: recommendations for improved incorporation of treatment value in HTA. *Health Econ*. 2010;19(10):1109–16.
42. Antoñanzas F, Terkola R, Postma M. The Value of Medicines: A Crucial but Vague Concept. *Pharmacoeconomics*. 2016;34(12):1227-1239.
43. Marsh K, IJzerman M, Thokala P, et al. Multiple Criteria Decision Analysis for Health Care Decision Making--Emerging Good Practices: Report 2 of the ISPOR MCDA Emerging Good Practices Task Force. *Value Health*. 2016;19(2):125-137.
44. Schwarzer R, Rochau U, Saverno K, et al. Systematic overview of cost–effectiveness thresholds in ten countries across four continents. *J Comp Eff Res*. 2015;4:485–504.
45. Cameron D, Ubels J, Norström F. On what basis are medical cost-effectiveness thresholds set? Clashing opinions and an absence of data: a systematic review. *Glob Health Action*. 2018;11(1):1447828.