



ISPOR
Slovakia Chapter



**Odporúčané postupy
pre prípravu farmako-ekonomických analýz
na Slovensku**

January February March April May

Odporúčané postupy pre prípravu farmako-ekonomických analýz na Slovensku

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

2. vydanie

Vydané v Bratislave, vo februári 2022 ako elektronická publikácia.

ISBN: 978-80-973851-3-2

...

Obsah

1	Úvod	9
2	Hodnotenie nákladovej efektívnosti	10
2.1	Názov	10
2.2	Abstrakt	10
2.3	Predmet a cieľ analýzy	10
2.4	Cieľová populácia	10
2.5	Typ analýzy	11
2.6	Perspektíva hodnotenia	15
2.7	Časový horizont	15
2.8	Komparátor - porovnávaná intervencia	16
2.9	Účinnosť a bezpečnosť	17
2.10	Kvalita života	20
2.11	Náklady	21
2.12	Farmako-ekonomické modely	26
2.13	Diskontácia	28
2.14	Výsledky	29
2.15	Analýza senzitivity	31
2.16	Diskusia	33
2.17	Záver	33
2.18	Záverečná správa o farmako-ekonomickej analýze	33
3	Analýza dopadu na rozpočet	35
3.1	Úvod	35
3.2	Cieľ analýzy	35
3.3	Perspektíva hodnotenia	35
3.4	Cieľová populácia	35
3.5	Komparátor	37
3.6	Časový horizont	38
3.7	Modelovanie	39
3.8	Vstupné údaje	39
3.9	Výsledky	40
3.10	Záverečná správa o analýze vplyvu na rozpočet	40
4	Farmako-ekonomika v kontexte hodnotenia zdravotníckych technológií	41
4.1	Kritériá pri hodnotení prínosov zdravotníckych technológií	41
4.2	Prahová hodnota nákladovej efektívnosti	42
4.3	Prenositeľnosť údajov medzi krajinami	42
5	Literatúra	44

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; Bayesianске 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 (hodnotenej) 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
MAIC	matching-adjusted indirect comparison
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
NHB	net health benefit
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NMA	network meta-analysis; sieťová meta-analýza
NMB	net monetary benefit
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 farmakoeconomiku
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

Predkladáme vám druhé vydanie odporúčaných postupov pre prípravu farmako-ekonomických analýz na Slovensku, ktoré vzniklo ako aktualizácia odporúčaní odborných spoločností na Slovensku z roku 2020. Historicky prvé vydanie odporúčaní odborných spoločností v oblasti farmako-ekonomiky vzniklo ako iniciatíva odbornej spoločnosti ISPOR Slovakia a reagovalo na dopyt po metodických odporúčaníach, ktoré by zohľadňovali aktuálne medzinárodné trendy vo farmako-ekonomike a usmernenia medzinárodných odborných spoločností. Sme veľmi radi, že sa prvé vydanie odporúčaní stretlo s pozitívnym ohlasom odbornej verejnosti, čo nás zaväzuje k tomu, aby sme aj naďalej prinášali metodicky kvalitný a aktuálny zdroj informácií o odporúčaných postupoch v oblasti ekonomiky zdravia. Farmako-ekonomika je dynamický a rýchlo sa vyvíjajúci vedný odbor a už po roku vám prinášame druhé vydanie odporúčaní, ktoré dopĺňa niektoré nové poznatky a zdroje informácií, predovšetkým aktualizované Konsolidované odporúčania pre podávanie správ o zdravotnícko-ekonomických hodnoteniach, CHEERS 2022.

K účasti na príprave druhého vydania odporúčaní bola koncom roka 2021 vyzvaná celá členská základňa ISPOR Slovakia, o.z.. Pracovná skupina, ktorá zahrnula všetkých prihlásených záujemcov, pripravila návrh aktualizácie odporúčaní, ktoré boli následne vo februári 2022 predložené na pripomienkovanie členských základní ISPOR a SSFE na Slovensku. Po zapracovaní pripomienok sa prijala finálna verzia druhého vydania publikácie.

Podobne ako pri prvom vydaní, 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. Predkladané vydanie odporúčaní (na rozdiel od prvého vydania) neobsahuje vysvetlenie a zdôvodnenie slovenských legislatívnych noriem týkajúcich sa farmako-ekonomiky, pretože v období, kedy sa tieto odporúčania finalizovali, prebiehalo medzirezortné pripomienkové konanie k Zákonu 363/2011, Z.z., ktorý prinesie v najbližších mesiacoch významné zmeny týkajúce sa podmienok hodnotenia nákladovej efektívnosti.

Za celý tím autorov si dovoľujeme vyjadriť presvedčenie, že publikácia bude aj naďalej slúžiť ako užitočný metodický nástroj pre všetkých, ktorí pripravujú alebo hodnotia farmako-ekonomické analýzy, a tiež pre záujemcov, ktorí sa chcú oboznámiť so základnými princípmi farmako-ekonomického hodnotenia. Zároveň veríme, že predkladané druhé vydanie odporúčaní pomôže naďalej skvalitňovať úroveň farmako-ekonomiky na Slovensku.

ISPOR Slovakia, o.z. touto cestou vyjadruje poďakovanie všetkým, ktorí sa zúčastnili na príprave alebo pripomienkovaní predkladaného druhého vydania odporúčaní.

Za ISPOR Slovakia, o.z.:

MUDr. Lucia Hlavinková, PhD., prezidentka

RNDr. Mária Bucek Pšenková, MPH, past-prezidentka

a

Za Slovenskú spoločnosť pre farmakoekonomiku, o.z. SLS

PharmDr. Martin Višňanský, MBA, PhD, MSc, predseda

Doc. MUDr. Ján Bielik, CSc., člen výboru

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 porovnávacia 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 vo viacerých 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.

2 Hodnotenie nákladovej efektívnosti

2.1 Názov

Pri publikovaní farmako-ekonomickej analýzy sa odporúča, aby jej názov popisoval typ vykonanej analýzy, čím sa umožní katalogizácia a uľahčí dohľadanie článku a tiež pochopenie jeho obsahu (3). Vo farmako-ekonomických analýzach pripravených za účelom podania žiadosti o úhradu nie je uvádzanie názvu analýzy bežnou praxou, avšak môže pomôcť hodnotiteľom získať informácie o štúdiu hneď na začiatku hodnotenia.

2.2. Abstrakt

Pri reportovaní a publikovaní farmako-ekonomických analýz sa odporúča prikladať štruktúrované abstrakty (3). Vo farmako-ekonomických analýzach pripravených za účelom podania žiadosti o úhradu môže štruktúrovaný súhrn analýzy pomôcť hodnotiteľom získať prehľadné súhrnné informácie o dizajne, metodike a výsledkoch analýzy.

2.3 Predmet a cieľ analýzy

Pri hodnotení nákladovej efektívnosti je potrebné jednoznačne zadefinovať predmet a cieľ farmako-ekonomickej analýzy. Tie sa môžu odlišovať v závislosti od toho, kto je prijímateľom informácie o výsledkoch analýzy a za akým účelom sa analýza pripravuje, ale 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 prerozdelení 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).

2.4 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 platcu 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 prosperovať z liečby. To má vplyv na účinnosť technológie, ako aj na nákladovosť liečby a tým aj na výsledky analýzy. Definícia cieľovej populácie je ďalej dôležitá v kontexte identifikácie porovnávacej liečby (komparátora), ktorá má takisto významný vplyv na samotné výsledky farmako-ekonomického hodnotenia.

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).**

2.5 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 odlišujú sa spôsobom merania dôsledkov v oblasti zdravia. Pre účely farmako-ekonomického hodnotenia sa často využíva aj analýza nákladovosti (Cost of Illness, COI), nejde 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:

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

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 (hodnotenej) 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 porovnávanou 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 dopad 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).

2.6 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 použitie 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).** V zmysle nedávno publikovaných aktualizovaných odporúčaní CHEERS z roku 2022 sa odporúča využívať na popis nákladov a dôsledkov hodnotených intervencií štruktúrovanú tabuľku, z ktorej je možné jednoznačne určiť, ktoré náklady a dôsledky sa v analýze hodnotili a tieto následne uviesť pri reportovaní výsledkov v disagregovanej forme vo vzťahu k použitej perspektíve (3; 16).

2.7 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 na charakter 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, najmä ak porovnávané intervencie majú vplyv na prežívanie (1). Krátkodobý časový horizont je opodstatnený vtedy, ak medzi porovnávanými možnosťami liečby nie je rozdiel vo vplyve na prežívanie, a rozdiely sa týkajú len krátkodobých ukazovateľov účinnosti a nákladovosti. **Výber časového horizontu je potrebné v každej predkladanej**

analýze zdôvodniť. Parameter časového horizontu sa odporúča zahrnúť do analýzy senzitivity, ktorá vyhodnotí jeho vplyv na výsledky analýzy (6).

2.8 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 rutinej klinickej praxi a je možné predpokladať, že hodnotená technológia ich bude 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). Ak je preukázateľné, že tieto technológie sú hradené platcami zdravotnej starostlivosti a je známa výška ich úhrady, je odôvodnené použiť „off-label“ technológie ako komparatívnu liečbu prinajmenšom v doplnkových scenároch analýz nákladovej efektívnosti.

Odporúča sa, aby bol výber komparátora riadne popísaný a odôvodnený, pričom je potrebné uviesť a vysvetliť všetky aspekty, ktoré viedli k výberu daného komparátora. Ak sa v analýze vynechá niektorý relevantný komparátor, je potrebné uviesť podrobné zdôvodnenie. Nezahrnutie relevantného komparátora s odôvodnením, že nákladová efektívnosť v porovnaní s daným komparátorom bola či už priamo alebo nepriamo preukázaná v minulosti nie je opodstatnené. V zmysle nedávno publikovaných aktualizovaných odporúčaní CHEERS z roku 2022 sa odporúča používať pri popise intervencií využívaných v klinickej praxi relevantné kontrolné zoznamy (3; 17; 18).

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).

2.9 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 (19); 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 vyhľadaných 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) (20; 21). V mnohých prípadoch však, najmä ak ide o nové lieky alebo technológie, 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 zväziť. 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 (identifikovaných v procese SLR) alebo ich meta-analýzy, alebo združenej analýzy (tzv. pooling). **Použitý prístup je potrebné z hľadiska metodiky a homogenity zahrnutých štúdií transparentne zdokumentovať v správe z ekonomického hodnotenia.** Ak neexistujú priamo porovnávajúce štúdie, 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. Pre všetky porovnávané intervencie sa odporúča vychádzať z rovnakého typu údajov o účinnosti (nie je vhodné použiť napr. pre rameno intervencie 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:

- 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 porovnaní (napr. matching-adjusted indirect comparison [MAIC]) (12; 22).

S opatrnosťou je potrebné interpretovať výsledky tzv. naivných porovnaní liekov (naïve direct comparisons), ktoré možno definovať ako porovnanie dvoch alebo viacerých liekov na základe porovnania výsledkov ich klinických štúdií bez použitia akejkoľvek metódy adjustácie na heterogenitu medzi štúdiami (napr. pacienti s odlišnými vstupnými charakteristikami v porovnávaných štúdiách). Nevýhodou naivných porovnaní je nemožnosť stanoviť, či pozorované rozdiely medzi porovnávanými technológiami vyplývajú z účinku liečiva alebo z iných aspektov (23). Podľa Buchera sú naivné porovnanie predmetom confoundingu a biasu v dôsledku existencie systematických rozdielov v porovnávaných klinických štúdiách. Preto by sa naivné porovnanie mali interpretovať s opatrnosťou a nemali by sa považovať za zdroj robustných údajov o komparatívnej účinnosti technológií (23; 24).

Nakoľko sa komparátory v klinických štúdiách hodnotenej technológie často odlišujú 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, vylicenie atď.). Výsledky analýzy prežívania sú zvyčajne prezentované formou tzv. Kaplan-Meierových kriviek (25) 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 zväziť 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 (26).

Bezpečnosť

Údaje o bezpečnosti majú byť sumarizované podobným spôsobom ako údaje o účinnosti. 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 tiež také nežiaduce účinky, ktoré majú zásadný vplyv na kvalitu života, mortalitu, adhérenciu k liečbe alebo majú zásadné ekonomické dôsledky. Úvaha o zaradení, resp. nezaradení nežiaducich účinkov do ekonomického hodnotenia má byť v záverečnej správe transparentne popísaná.

2.10 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 (27).

Pri výpočte hodnoty QALY je dôležité jasne a transparentne popísať, aké hodnoty užitočností 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 (28) 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 (29) alebo SF-6D (30), 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 multidimezionálne 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) (29; 30).

V prípade, že všeobecné dotazníky dostatočne nezachytávajú 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 (31).

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).**

2.11 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 (32).**

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 je potrebné, aby sa pre výpočet nákladovosti použili lokálne zdroje cien, a to z dôvodu rozdielnosti jednotkových cien a ich neprenositelnosti medzi rôznymi krajinami, alebo regiónmi (32). Okrem uvedených základných odporúčaní pre prípravu a prezentáciu výsledkov analýzy dopadu na rozpočet je potrebné sa riadiť aj rozsiahlejšími medzinárodne akceptovanými odporúčaniami ISPOR (32).

S ohľadom na perspektívu hodnotenia sa odporúča postupnosť nasledovných krokov: identifikácia nákladov, identifikácia spotreby zdravotnej starostlivosti, vyhodnotenie nákladov (6; 32).

Identifikácia nákladov

Vo farmako-ekonomických analýzach sa odporúča identifikovať a detailne popísať všetky relevantné náklady, ktoré súvisia s analyzovanými zdravotnými stavmi/ochoreniami, pričom je potrebné zohľadniť zvolenú perspektívu hodnotenia. Náklady a súvisiace položky je potrebné uviesť oddelene, napríklad ako:

1. Priame zdravotnícke náklady.
2. Priame nezdravotnícke náklady.
3. Strata produktivity, tiež označovaná ako nepriame náklady (3).

Perspektíva analýzy je hľadisko, z ktorého sa hodnotia náklady a dôsledky intervencie. Farmako-ekonomická analýza môže byť vykonaná z jednej alebo viacerých perspektív (3). V odporúčaníach jednotlivých krajín sa odporúča buď celospoločenská perspektíva (tzv. societal perspective) alebo perspektíva platiteľa (tzv. payer's perspective; často výlučne zdravotného sektoru alebo len z pohľadu zdravotných poisťovní). Perspektíva analýzy a zahrnutie nákladov je v jednotlivých krajinách závislá aj od systému financovania a legislatívy. Viaceré krajiny odporúčajú použiť vo farmako-ekonomických analýzach vykonaných za účelom získania úhrady hodnotenie z celospoločenskej perspektívy a zahrnúť tak do hodnotenia aj nezdravotnícke výdavky a stratu produktivity (1; 16; 33; 34; 35).

Na Slovensku je pri predkladaní žiadostí o úhradu dlhodobo akceptovaná len perspektíva zdravotných poisťovní. Zdravotné poisťovne pritom hradia zdravotnú, ako aj ošetrovateľskú starostlivosť, preto tieto výdavky predstavujú len o priame zdravotnícke náklady, na rozdiel od niektorých iných krajín, ktoré môžu zahŕňať vo výdavkoch platcu aj niektoré sociálne výdavky (36).

Pri hodnotení z perspektívy zdravotného sektoru (tzv. healthcare sector perspective) sa majú zahŕňať aj tzv. out-of-pocket platby pacientov (napr. doplatky za poskytnutú zdravotnú starostlivosť), ktoré sú pri perspektíve zdravotných poisťovní irelevantné.

Celospoločenská perspektíva sa odporúča z dôvodu jej konzistentnosti a porovnateľnosti, avšak jasné terminologické vymedzenie sa v rámci väčšiny odporúčaní neuvádza (1; 6; 35; 37). V zahraničnej literatúre sa pojem celospoločenská perspektíva zväčša popisuje v tzv. cost-of-illness analýzach (COI, tzn. celkové náklady na ochorenie), pričom väčšinou zahŕňa všetky náklady bez ohľadu na to, kto znáša náklady a benefity liečby (16; 37).

Pri **celospoločenskej perspektíve** sa celkové náklady rozdeľujú na tri základné skupiny nákladov: (6; 16; 33; 37; 38)

1. **Priame zdravotnícke náklady** (tzv. direct healthcare costs), ktoré tvoria:
 - a. Zdravotná starostlivosť (ZS)-ústavná a ambulatná, diagnostické testy, preventívne techniky (napr. vakcinácia, skriningové programy), domáca profesionálna starostlivosť, lieky, zdravotnícke pomôcky, rehabilitácie a pod.
 - b. Ošetrovateľská zdravotná starostlivosť (profesionálna, inštitucionalizovaná, alebo domáca).

- c. Náklady na zdravotnícke technológie (prístrojová technika, spotrebný materiál a pod.)
 - d. Tzv. out-of-pocket platby, tzn. priame úhrady pacienta alebo jeho blízkych v súvislosti s ochorením, uskutočnené „z vlastného vrecka“ napr. za doplnky výživy, lieky nad rámec základnej liečby, lieky na plnú úhradu a doplatky pacientov, súkromnú stomatológiu/ fyzioterapiu a pod.
 - e. Náklady na vedľajšie účinky liečby a komorbidity vzniknuté v súvislosti s liečbou primárneho ochorenia.
 - f. Náklady na zdravotnícke vzdelávanie a tréning odborného personálu, pacientov, resp. príbuzných, alebo na preventívne programy.
2. **Priame nezdravotnícke náklady** (tzv. direct non-healthcare/non-medical/social care costs), ktoré tvoria:
- a. Sociálne dávky a služby (napr. preprava, odľahčovacia služba), poradenstvo, školenia, právna pomoc (celý justičný sektor, napr. náklady súvisiace s kontaktovaním polície, ujma na zdraví inou osobou a pod).
 - b. Out-of-pocket platby za nezdravotnícke položky, napr. doplatky za sociálne služby vrátane plných úhrad za pobyt u súkromných poskytovateľov sociálnych služieb (napr. preprava, opatrovateľské služby, odľahčovacie služby), súkromná doprava na vyšetrenia, náklady na neformálnu starostlivosť (napr. úprava bytu, upratovanie domácnosti), iná hmotná záťaž domácnosti (napr. negatívny vplyv na sporenie, finančné vyčerpanie a pod.).
3. **Nepriame náklady** (tzv. productivity loss/ indirect costs), ktoré tvoria:
- a. Strata produktivity pacienta – náklady vzniknuté znížením produktivity (prezentizmus), absenciou v zamestnaní (absentizmus) v dôsledku morbidita alebo predčasného úmrtia na sledované ochorenie.
 - b. Strata produktivity blízkeho na úkor platenej práce a voľného času (35).
 - c. Nehmotné náklady (tzv. intangible costs) ako znížená kvalita života v dôsledku ochorenia (bolesť, utrpenie, strata voľného času, a času stráveného s rodinou a pod.)
 - d. Strata času pacientov a príbuzných počas vyhľadávania a pri prijímaní starostlivosti (vrátane času počas cesty kvôli zdravotnej starostlivosti).

Pri celospoločenskej perspektíve je dôležité sa vyhnúť dvojitému započítaniu nákladov (tzv. double counting). Napríklad pri celospoločenskej perspektíve nie je vhodné započítavať sociálne dávky, nakoľko v tomto prípade nedochádza k úhrade za poskytnuté tovary alebo služby a hovoríme len o presune financií zo štátu (tzn. záporný efekt; t. j. výdavky) prijímateľom dávky (tzn.

kladný efekt; t. j. výnosy), pretože v rámci spoločnosti ide o nulový dopad, resp. náklad). Naopak, pri iných perspektívach, napríklad perspektíve pri platiteľa alebo iného štátneho rozpočtu, tvoria sociálne dávky dôležitý náklad a je potrebné ho zohľadňovať (1; 37; 38).

Na hodnotenie straty produktivity sa odporúčajú metódy human capital approach (HCA) alebo friction cost method (FCM). HCA vo všeobecnosti nadhodnocuje odhadované náklady, nakoľko predpokladá stratu produktivity až do odchodu pacienta do starobného dôchodku pacienta a nepočíta s náhradou zamestnanca iným zamestnancom.. Pri FCA sa odhaduje tzv. frikčné obdobie, počas ktorého je zamestnanec s ochorením nahradený iným zamestnancom, čím sa produktivita zamestnávateľa dostane na úroveň pred odchodom nahradeného zamestnanca. Keďže údaj o priemernom frikčnom období pre väčšinu krajín nie je k dispozícii, vo väčšine publikovaných analýz sa využíva HCA metóda. Ak sú údaje o frikčnom období dostupné, odporúča sa k FCM uviesť pre porovnanie aj výsledky dosiahnuté pomocou HCA metódy (1; 6; 33; 37; 38; 39).

Pri celospoločenskej perspektíve je potrebné zohľadniť aj stratu produktivity, pričom sa odporúča výpočet pomocou hrubého domáceho produktu (HDP) alebo tzv. superhrubej mzdy (33; 40). Pri projekcii budúcich nákladov vyplývajúcich z kalkulácie straty produktivity je potrebné dodržať rovnakú mieru diskontácie ako pri celej farmako-ekonomickej analýze. S ohľadom na nedostupnosť relevantných vstupných údajov potrebných na hodnotenie straty produktivity a pri zohľadnení adekvátnej miery neistoty je potrebné parciálne vstupné údaje čerpať z kombinácie rôznych zdrojov, ako napr. z dostupnej literatúry, expertných panelov, dotazníkov, patientskych registrov a informačných systémov lokálnych relevantných inštitúcií.

Vo farmako-ekonomických analýzach je možné použiť aj rôzne iné perspektívy a tým aj náklady rôznych subjektov, ako napríklad perspektíva pacienta a rodiny, perspektíva zamestnávateľa, perspektíva súkromných zdravotných poisťovní, perspektíva poskytovateľa zdravotnej starostlivosti a iné (1; 3; 33; 16; 37; 38).

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) inter-

vencie a dotknutej kohorty v čase (za účelom identifikácie komparátora a návykov liečby v lokálnom prostredí v porovnaní so svetovými, európskymi a lokálnymi usmerneniami) (32; 41).

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 získavať (podľa stupňa EBM a lokálnej dostupnosti) z aktuálnych údajov alebo predikcií z registrov pacientov, databáz a výstupov zdravotných poisťovní, z neintervenčných (optimálne prierezoých 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 (32; 42). 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 použitú metodiku 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; 32; 42).

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, je nutné priložiť do analýzy alebo sprístupniť hodnotiteľovi na vyžiadanie (3; 20; 21).

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. Potrebné 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 (3; 6; 43). Navyše sa odporúča uvádzať dátum získania ceny, metódu a rok konverzie rôznych mien (3).

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; 32).

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; 20; 21).

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 (44).

2.12 Farmako-ekonomické modely

Cieľom ekonomického modelovania vo farmako-ekonomike je odhadnúť očakávané klinické a ekonomické dôsledky porovnávaných alternatív (45). 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.** Prípadné použitie akýchkoľvek zahraničných údajov na adaptáciu farmako-ekonomických modelov musí byť odôvodnené a ich vplyv na výsledky je potrebné overiť v analýze senzitivity (41). Pre nedostatok publikovaných údajov sa lokálne vstupy často zbierajú z prieskumov, odborných stanovísk alebo retrospektívnych štúdií, pri takomto postupe sa odporúča riadiť relevantnými usmerneniami (46; 47). Často používanou metódou na získanie údajov pre účely farmako-ekonomických analýz je tzv. Delphi panel. V prípade, že sa využije, odporúča sa tiež postupovať podľa príslušných odporúčaní (48).

Pri používaní ekonomických modelov sa má postupovať v súlade s odporúčaniami pre správnu prax pri ekonomickom modelovaní (49). Použité modely ako aj všetky predpoklady vykonané pri ich tvorbe/adaptácii majú byť trans-

parentne 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 partitioned 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.

2.13 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 (50). Prepočet budúcich hodnôt na ich súčasnú hodnotu sa vykonáva nasledovne:

$$\text{hodnota}_t / (1 + r)^t,$$

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 (51). 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 štúdiu 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 (52). 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; 52).

Nakoľko výber diskontnej sadzby môže významne ovplyvniť výsledky farmakoekonomickej analýzy, je potrebné uviesť aká diskontná sadzba pre náklady a dôsledky bola použitá a jej výber zdôvodniť. Okrem toho sa odporúča uviesť vplyv variability diskontnej sadzby na výsledky a to najmä v takých prípadoch, kedy sa dôsledky vyplývajúce z využívania intervencií očakávajú v ďalekej budúcnosti. V prípade, ak sa analýza vykonáva v časovom horizonte jedného roka alebo kratšom, diskontná sadzba sa nemusí aplikovať a odporúča sa to jasne uviesť v záverečnej správe (3).

2.14 Výsledky

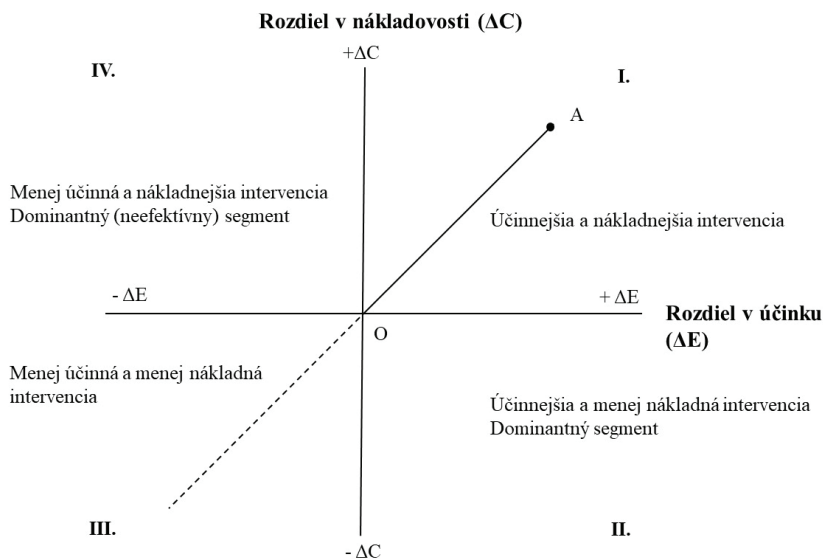
Pri prezentovaní výsledkov je potrebné zahrnúť všetky dôležité aspekty, ktoré môžu napomôcť k ich správnej interpretácii a (ak je to relevantné) aj k objektívnemu rozhodovaniu o financovaní technológie. **Pri numerickom vyjadrení inkrementálnych nákladov a klinických dôsledkov sa odporúča výsledky prezentovať v tabuľkách, v prehľadnej agregovanej aj disagregovanej forme s jasným popisom a vysvetlením.** Okrem numerických rozdielov medzi porovnávanými skupinami je potrebné uviesť oddelene aj výsledné hodnoty pre všetky porovnávané intervencie. Výsledky analýzy je potrebné uviesť pre všetky podskupiny pacientov, ktoré sa líšia v niektorých charakteristikách, ako je napríklad vek alebo komorbidita, alebo v akýchkoľvek aspektoch, ktoré majú vplyv na výsledky nákladovej efektívnosti; výsledky nákladovej efektívnosti sa majú prezentovať oddelene pre všetky takéto podskupiny pacientov (3).

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 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).

Obr. 1. Kvadranty nákladovej efektívnosti, podľa Black a kol. 1990 (53).



Ak sa výsledok hodnotenia nachádza v kvadrante II, hodnotená technológia (A) je účinnejšia a lacnejšia ako komparátor (O) a označuje sa ako dominantná technológia. V kvadrante IV je naopak hodnotená technológia menej účin-

ná a nákladnejšia ako komparátor (hodnotená technológia je komparátorom dominovaná). 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). Skutočnosť, že výsledok analýzy spadá do segmentu III. (hodnotená technológia je menej účinná ale šetrí náklady) by nemala automaticky viesť k rozhodnutiu uvedenú hodnotenú technológiu nehraďiť, resp. považovať ju za nákladovo efektívnu. Takáto technológia, najmä v prípade, že stratu QALY možno považovať za marginálnu (je teda „takmer tak účinná ako komparátor, ale je lacnejšia,“ má potenciál priniesť hodnotu (úsporu) platcom zdravotnej starostlivosti. Úspory tak môžu byť investované do iných vysoko nákladových technológií. ICER v kvadrante III. sa interpretuje ako úspora za jeden stratený QALY a hoci stanovenie prahovej hodnoty je stále predmetom výskumu, vo všeobecnosti bude musieť byť prahová hodnota (výška úspory za jeden stratený QALY) vyššia ako ochota platiť za jeden získaný QALY (54; 55).

Výsledky analýzy nákladovej efektívnosti je tiež možné interpretovať aj pomocou ukazovateľov kombinujúcich náklady, prínosy a hranicu ochoty platiť. Týmito ukazovateľmi sú tzv. net monetary benefit (NMB) alebo net health benefit (NHB) (4; 56; 57; 58; 59).

$NMB = \Delta E \times \text{prahová hodnota} - \Delta C$

$NHB = \Delta E - \Delta C / \text{prahová hodnota}$

ΔE - rozdiel v účinnosti (napr. inkrementálne QALY), ΔC - inkrementálne náklady

Platí, že ak NMB alebo NHB > 0, potom je technológia nákladovo efektívna. Výhodou týchto ukazovateľov je možnosť porovnať viacero intervencií a určiť najviac nákladovo efektívne technológie (čím vyšší NMB, resp. NHB, tým viac je technológia nákladovo efektívna v porovnaní s predchádzajúcou technológiou).

2.15 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) (60). **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) (60).

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 (60).

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 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 či odlišný zdroj pre modelovanie mortality spojenej 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-ekonomické analýzy je potrebné doplniť oboma typmi analýzy senzitivity (DSA a PSA) a v prípade, že je to relevantné, aj analýzami scenárov a validáciou.

2.16 Diskusia

Správa o farmako-ekonomickej analýze by mala zahŕňať diskusiu poskytujúcu stručné zhrnutie výsledkov analýzy, jej limitácií, zovšeobecniteľnosti a tiež toho, ako výsledky analýzy zodpovedajú súčasným poznatkom (3). Vo farmako-ekonomických analýzach pripravených za účelom podania žiadosti o úhradu môže diskusia k výsledkom analýzy pomôcť hodnotiteľom lepšie porozumieť zisteniam analýzy.

2.17 Záver

Na základe výsledkov farmako-ekonomickej analýzy je v závere správy potrebné uviesť a zdôvodniť odpoveď na skúmanú otázku a ak je to relevantné, je vhodné prezentovať aj odporúčania pre cieľový subjekt výsledkov štúdie (3). Napríklad vo farmako-ekonomických analýzach pripravených za účelom podania žiadosti o úhradu je vhodné uviesť, či intervencia na základe výsledkov analýzy spĺňa kritériá na zaradenie technológie do systému úhrad.

2.18 Záverečná správa o farmako-ekonomickej 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. Záverečná 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-ekonomickej 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; 61). 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.

Záverečné 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. V zmysle nedávno publikovaných aktualizovaných odporúčaní CHEERS 2022 sa pri reportovaní farmako-ekonomickej analýzy majú zahrnúť aj časti týkajúce sa plánovania analýzy, zahrnutia relevantných subjektov (napr. pacientov a ich ošetrovateľov, zdravotníckych pracovníkov a pod.) (3). Pri publikovaní výsledkov farmako-ekonomickej analýzy je potrebné, aby autori uviedli zdroje priameho alebo nepriameho financovania a tiež možný konflikt záujmov, aby bolo možné posúdiť dôveryhodnosť výsledkov analýzy (3). Vo farmako-ekonomických analýzach, ktoré sú súčasťou žiadosti o úhradu sa zdroj financovania a konflikt záujmov neuvádza.

3 Analýza dopadu na rozpočet

3.1 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 (32; 62).

3.2 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 ide o zdravotný systém, zdravotné poisťovne, poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, alebo iné subjekty a v závislosti od toho sa môže odlišovať napr. v dĺžke časového horizontu alebo vo výbere typu nákladov (32; 62).

3.3 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 zároveň 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.) (32; 62).

3.4 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. Nakoľko tieto údaje zvyčajne nie sú verejne dostupné, odporúča sa použiť výpočet založený na národných údajoch o incidencii a prevalencii ochorenia (32; 62).

Pre potreby vyčíslenia veľkosti cieľovej (celkovej) 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 reálnosť celkovej cieľovej populácie v nasledujúcich rokoch, nakoľko nedokáže väčšinou zohľadniť vo výpočte neznámu premennú pacientov z tzv. „šedej“ 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 (32; 62).

3.5 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 však ide 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 najpresnejší 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 použítom 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 (32; 62).

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 (32; 62).

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.

3.6 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 (32; 62).

3.7 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 akejkoľvek zmeny v zmysle používania súčasnej technológie** (32; 62).

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** (32; 62). 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 (49).

3.8 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 (32; 62). 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 (32; 62). 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 (32; 62).

3.9 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 disagregovanými **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 spojennej 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.

3.10 Záverečná správa o analýze vplyvu na rozpočet

Pri príprave správy o analýze vplyvu na rozpočet je potrebné sa riadiť špecifickými medzinárodnými odporúčaniami určenými pre tento typ analýzy (32).

4 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 (63). 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.

4.1 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 (64). Na druhej strane je jeho výhodou využiteľnosť pri porovnávaní nákladovej efektívnosti technológií naprieč rôznymi diagnózami a tiež rozsiahla, dlhodobo 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 (65). 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 ekono-

mické hodnotenie len jedným z viacerých kritérií a výsledkom takejto analýzy je vážený priemer skóre všetkých posudzovaných kritérií (66). 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.

4.2 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 173 971 USD/QALY v Nórsku (67). Niektoré krajiny majú stanovenú túto hodnotu arbitrárne alebo odkazujú na Svetovú zdravotnícku organizáciu a stanovujú ju na úrovni jeden až trojnásobku HDP na obyvateľa (68).

4.3 Prenositeľnosť 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 (41). 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 odlišovať. 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; 41).

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, Augustovski F, et al. CHEERS 2022 ISPOR Good Research Practices Task Force. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022) Statement: Updated Reporting Guidance for Health Economic Evaluations. Value Health. 2022 Jan;25(1):3-9.
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. Dostupné online: https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwjxyu_O3YvsAhUR36QKHxvaAxkQFjAAegQIBBAB&url=https%3A%2F%2Fwww.iqwig.de%2Fdownload%2FGeneral_Methods_for_the_Assessment_of_the_Relation_of_Benefits_to_Costs.pdf&usg=AOvVaw1Mu0_-bYcWW-
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. Sanders GD, Neumann PJ, Basu A, Brock DW, Feeny D, Krahn M, et al. Recommendations for Conduct, Methodological Practices, and Reporting of Cost-effectiveness Analyses: Second Panel on Cost-Effectiveness in Health and Medicine. *JAMA*. 2016;316(10):1093–103.
17. Hoffmann T, Glasziou P, Boutron I, et al. Better reporting of interventions: template for intervention description and replication (TiDiR) checklist and guide. *BMJ*. 2014;348:g1687.
18. Möhler R, Köpke S, Meyer G. Criteria for reporting the development and evaluation of complex interventions in healthcare: revised guideline (CRe-DECI 2). *Trials*. 2015;16:204.
19. Moher D et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *J. Clin. Epidemiol.* 2009 62, 1006–1012.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. Hansoo K, Gurrin L, Liew D. Overview of methods for comparing the efficacies of drugs in the absence of head-to-head clinical trial data. *Br J Clin Pharmacol*. 2014 Jan; 77(1): 116–121.
24. Bucher HC et al. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol*. 1997; 50(6):683-91.
25. Ritesh Singh, Keshab Mukhopadhyay. Survival analysis in clinical trials: Basics and must know areas. *Perspect Clin Res*. 2011 Oct-Dec; 2(4): 145–148.
26. Latimer, N. NICE DSU Technical Support Document 14: Undertaking survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials - extrapolation with patient-level data. 2011. Available from <http://www.nicedsu.org.uk>.
27. Solomon JA. Quality Adjusted Life Years. In: Quah SR. *International Encyclopedia of Public Health* (Second Edition), Academic Press, 2017, s. 224-228, ISBN 9780128037089. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803678-5.00368-4>.
28. 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.
29. <https://euroqol.org/>.
30. University of Sheffield School of Health and Related Research (SchHARR). SF-6D: University of Sheffield; 2017.
31. 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.
32. 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.
33. van Lier LI, Bosmans JE, van Hout HPJ, Mokkink LB, van den Hout WB, de Wit GA, et al. Consensus-based cross-European recommendations for the identification, measurement and valuation of costs in health economic evaluations: a European Delphi study. *Eur J Health Econ*. 2018;19(7):993–1008.

34. Gray AM, Clarke PM, Wolstenholme JL, Wordsworth S. Applied Methods of Cost-effectiveness Analysis in Healthcare. Oxford, New York: Oxford University Press; 2011. (Handbooks in Health Economic Evaluation).
35. Garrison LP, Mansley EC, Abbott TA, Bresnahan BW, Hay JW, Smeeding J. Good Research Practices for Measuring Drug Costs in Cost-Effectiveness Analyses: A Societal Perspective: The ISPOR Drug Cost Task Force Report—Part II. Value Health. 2010;13(1):8–13.
36. Bušová B, Bednárík R, Brichtová L, Repková K. Starostlivosť o dlhodobu chorých starších ľudí. Inštitút pre výskum práce a rodiny; 2011a. Dostupné na: <https://www.employment.gov.sk/files/rodina-soc-pomoc/soc-sluzby/poskytovanie-fin-prispevkov/starostlivosť-dlhodobo-chorych-starsich-ludi-prehľad-foriem-pomoci.pdf>
37. Jo C. Cost-of-illness studies: concepts, scopes, and methods. Clin Mol Hepatol. 2014;20(4):327–37.
38. Segel JE. Cost-of-illness Studies—A Primer. RTI-UNC Center of Excellence in Health Promotion Economics; 2006.
39. Koopmanschap MA, Rutten FFH, van Ineveld BM, van Roijen L. The friction cost method for measuring indirect costs of disease. J Health Econ. 1995;14(2):171–89.
40. Klimeš J, Mlčoch T, Pásztor B, Baloghová K, Veselá Š, Bulejová L, et al. Doporučené postupy pro zdravotně- ekonomická hodnocení v ČR: Česká společnost pro farmakoekonomiku a hodnocení zdravotnických technologií (ČFES). 2020.
41. 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.
42. 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.
43. Spacířová Z, Epstein D, García-Mochón L, Rovira J, Olry de Labry Lima A, Espín J. A general framework for classifying costing methods for economic evaluation of health care [published correction appears in Eur J Health Econ. 2021;22(5):847]. Eur J Health.
44. Xu X, Lazar CM, Ruger JP. Micro-costing in health and medicine: a critical appraisal. Health Econ Rev. 2021;11(1):1.
45. 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.
46. Sharma A, Minh Duc NT, Luu Lam Thang T et al. A Consensus-Based Checklist for Reporting of Survey Studies (CROSS). J Gen Intern Med. 2021 Apr 22.
47. Tong A, Sainsbury P, Craig J. Consolidated criteria for reporting qualitative research (COREQ): a 32-item checklist for interviews and focus groups. Int J Qual Health Care. 2007 Dec;19(6):349–57.
48. Iglesias CP, Thompson A, Rogowski WH, et al. Reporting Guidelines for the Use of Expert Judgement in Model-Based Economic Evaluations. Pharmacoeconomics. 2016 Nov;34(11):1161–1172.
49. 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.
50. Gravelle H, Smith D. Discounting for health effects in cost benefit and cost-effectiveness analysis. Health Econ. 2001 a 10(7):587–99.
51. 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.

52. 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.
53. Black WC. The CE plane: a graphic representation of cost-effectiveness. *Med Decis Making.* 1990;10(3):212-4.
54. Sacristán J. A. (2020). How to assess the value of low-value care. *BMC health services research*, 20(1), 1000. <https://doi.org/10.1186/s12913-020-05825-y>.
55. Mayor S. NICE recommends kidney cancer drug “likely to be less effective” than current treatments after price deal *BMJ* 2018; 360 :k752 doi:10.1136/bmj.k752.
56. RASCATI, Karen L. *Essentials of pharmacoeconomics*. Second edition. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, [2014]. ISBN 978-1-4511-7593-6.
57. Stinnett AA, Mullahy J. Net health benefits: A new framework for the analysis of uncertainty in cost-effectiveness analysis. *Medical Decision Making* 18(suppl): S68–S80, 1998.
58. YHEC glossary net monetary benefit; available at: <https://yhec.co.uk/glossary/net-monetary-benefit/>.
59. ČFES. *Doporučené postupy České farmakoekonomické společnosti (ČFES) pro zdravotně-ekonomická hodnocení v ČR*. 2016.
60. 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.
61. 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.
62. 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.
63. 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.
64. 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.
65. Antoñanzas F, Terkola R, Postma M. The Value of Medicines: A Crucial but Vague Concept. *Pharmacoeconomics.* 2016;34(12):1227-1239.
66. 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.
67. 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.
68. 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.

International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research
Občianske združenie ISPOR Slovakia
Č. registrácie MV SR: VVS/1-900/20-44282-2
Sídlo: Klincová 35, 821 08 Bratislava, Slovenská republika
e-mail: office@ispor.sk
web: www.isporslovakia.sk

Slovenská spoločnosť pre farmakoekonomiku, o.z. SLS
Kalinčiaková 8
83232 Bratislava

