

Doporučené postupy pro zdravotně-ekonomická hodnocení v ČR: Česká společnost pro farmakoekonomiku a hodnocení zdravotnických technologií (ČFES)

Pracovní skupina pro tvorbu doporučených
postupů ČFES

Jiří Klimeš, Tomáš Mlčoch, Bálint Pásztor, Karolína Baloghová,
Šárka Veselá, Lenka Bulejová, Jan Tužil, Eva Ornstová, Kateřina
Chadimová, Barbora Decker, Jana Bartáková, Tomáš Doležal

květen 2020

OBSAH

SEZNAM POUŽITÝCH POJMŮ A ZKRATEK	5
ÚVOD/PREAMBULE	6
KAPITOLA I: ANALÝZA NÁKLADOVÉ EFEKTIVITY	7
1 PŘEDMĚT A CÍL ZDRAVOTNĚ-EKONOMICKÉHO HODNOCENÍ	7
2 TYP ANALÝZY A ZDŮVODNĚNÍ METODIKY HODNOCENÍ.....	7
3 PERSPEKTIVA HODNOCENÍ	8
4 DEFINICE CÍLOVÉ POPULACE	9
5 POPIS A VÝBĚR KOMPARÁTORA	10
6 ČASOVÝ HORIZONT	10
7 VÝSLEDKY HODNOCENÍ A SROVNÁVANÉ INTERVENCE.....	11
7.1 VÝBĚR A ANALÝZA KLINICKÉ EVIDENCE.....	11
7.2 ÚČINNOST	11
7.3 BEZPEČNOST	13
7.4 METODIKA ZPRACOVÁNÍ DAT	14
7.4.1 Systematické review literatury	14
7.4.2 Analýza přežití.....	14
7.4.3 Nepřímé srovnání	16
7.4.4 Očištění o cross-over a vliv následných terapií	21
8 KVALITA ŽIVOTA.....	23
8.1 METODY MĚŘENÍ KVALITY ŽIVOTA	23
8.1.1 Přímé metody měření	23
8.1.2 Nepřímé metody měření	25
8.1.3 Obecné dotazníky kvality života	25
8.1.4 Dotazníky kvality života specifické pro onemocnění	26
8.2 MAPOVACÍ STUDIE KVALITY ŽIVOTA.....	26
8.3 CHARAKTERISTIKY POPULACÍ VE STUDIÍCH KVALITY ŽIVOTA.....	27

8.4	KVALITA ŽIVOTA PEČOVATELŮ O PACIENTA	27
8.5	POUŽITÍ A LIMITACE	28
9	NÁKLADY	28
9.1	IDENTIFIKACE NÁKLADŮ	28
9.2	MĚŘENÍ ČERPÁNÍ ZDROJŮ	29
9.3	VYHODNOCOVÁNÍ NÁKLADŮ	30
9.3.1	Přímé náklady	30
9.3.2	Nepřímé náklady	30
9.4	INFLACE	31
10	EKONOMICKÉ MODELY	31
10.1	MARKOVY KOHORTOVÉ MODELY	33
11	DISKONTACE	34
12	VÝSLEDKY ZDRAVOTNĚ-EKONOMICKÉHO HODNOCENÍ	35
12.1	PREZENTACE VÝSLEDKŮ/TRANSPARENCE	35
12.2	ZÁKLADNÍ SCÉNÁŘ ICER/KVADRANTY	36
12.2.1	ICER	36
12.2.2	Cost-effectiveness plane – kvadranty	37
12.3	NÁKLADOVĚ EFEKTIVNÍ INTERVENCE – SHRUTÍ	37
12.4	LEVÝ DOLNÍ KVADRANT	39
12.5	NET MONETARY A HEALTH BENEFIT	39
13	VALIDITA A PŘESNOST VÝSLEDKŮ	40
13.1	PRAVDĚPODOBNOSTNÍ ANALÝZA SENZITIVITY	40
13.2	JEDNOCESTNÁ ANALÝZA SENZITIVITY	41
13.3	VÍCECESTNÁ ANALÝZA SENZITIVITY	41
13.4	ANALÝZA SCÉNÁŘŮ	42
13.5	VALIDACE VÝSLEDKŮ	42

13.5.1	Interní validace	42
13.5.2	Externí validace	42
14	PŘENOSITELNOST ZDRAVOTNĚ-EKONOMICKÉHO HODNOCENÍ	43
15	DATA Z REÁLNÉ KLINICKÉ PRAXE (REAL-WORLD EVIDENCE).....	43
	KAPITOLA II: ANALÝZA DOPADU NA ROZPOČET.....	45
1	PŘEDMĚT A CÍL EKONOMICKÉHO HODNOCENÍ	45
2	PERSPEKTIVA HODNOCENÍ	45
3	DEFINICE CÍLOVÉ POPULACE	46
4	POPIS INTERVENCE/TECHNOLOGIE	46
5	POPIS A VÝBĚR KOMPARÁTORA	47
6	ČASOVÝ HORIZONT	47
7	NÁKLADY	47
8	MODEL DOPADU NA ROZPOČET	48
9	VÝSLEDKY.....	48
9.1	PREZENTACE VÝSLEDKU	48
9.2	VALIDITA VÝSLEDKU	49
10	TRANSPARENTNOST	49
11	PŘÍLOHA.....	50
	KAPITOLA III: ZDRAVOTNĚ-EKONOMICKÉ HODNOCENÍ V ŠIRŠÍM KONTEXTU	51
1	HRANICE OCHOTY PLATIT	51
2	DALŠÍ KRITÉRIA PŘI VYHODNOCENÍ VÝSLEDKŮ ZDRAVOTNĚ-EKONOMICKÝCH ANALÝZ	52
2.1	VZÁCNOST ONEMOCNĚNÍ.....	53
2.2	NENAPLNĚNÁ POTŘEBA LÉČBY	53
2.3	SOCIÁLNÍ DŮSLEDKY ONEMOCNĚNÍ A DOPAD NA RODINU A PEČOVATELE	53
2.4	DALŠÍ KRITÉRIA.....	54
	KAPITOLA IV: VYBRANÉ LITERÁRNÍ ZDROJE	55

SEZNAM POUŽITÝCH POJMŮ A ZKRATEK

BIA	analýza dopadu na rozpočet, budget impact analysis
C	náklad, cost
CBA	analýza prospěšnosti nákladů, cost-benefit analysis
CCA	analýza nákladů a dopadů, cost-consequence analysis
CEA	analýza nákladové efektivity, cost-effectiveness analysis
CEAC	křivka nákladové efektivity, cost-effectiveness acceptability curve
CEP	graf nákladů a přínosů, cost-effectiveness plane
CMA	analýza minimalizace nákladů, cost-minimization analysis
COI	náklady vynakládané na nemoc, cost-of-illness
CUA	analýza užitečnosti nákladů, cost-utility analysis
E	přínos, effectiveness
FCA	friction cost approach
HCA	human capital approach
HTA	hodnocení zdravotnických technologií, health technology assessment
ICER	poměr inkrementálních přínosů a nákladů, incremental cost-effectiveness ratio
LYG	rok získaného života, life-year gained
NHB	net health benefit
NMB	net monetary benefit
MWSA	vícecestná analýza senzitivity, multi-way sensitivity analysis
OWSA	jednocestná analýza senzitivity, one-way sensitivity analysis
QALY	rok života v plném zdraví, quality-adjusted life-year
QoL	kvalita života, quality of life
resource use	čerpání zdravotní péče
SG	standard gamble
TTO	time trade-off
VAS	vizuální analogová stupnice, visual analogue scale
WTP, λ	hranice ochoty platit, willingness to pay

ÚVOD/PREAMBULE

Zdravotně-ekonomické hodnocení slouží k nalézání objektivních parametrů, které vyjadřují hodnotu medicínských technologií, mezi něž patří léčiva, zdravotnické přístroje a pomůcky, diagnostické a terapeutické postupy a také preventivní přístupy (například screening nebo očkování). V podstatě na jakýkoliv postup či intervenci ve zdravotnictví se můžeme dívat optikou měření nákladů a přínosů, pokud máme relevantní informace o těchto dvou složkách.

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

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

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

Tato aktualizovaná směrnice (z roku 2020) odráží nikoli pouze vývoj v oblasti metodologie zdravotně-ekonomického hodnocení obecně, ale reflektuje také lokální požadavky a problematiku, se kterou jsou všechny zúčastněné strany konfrontovány v rámci systému HTA. Především se pak jedná o bližší specifikaci správné syntézy a vyhodnocení klinické evidence (včetně její interpretace), dále o důraz na komplexní pohled na onemocnění jako stav s mnohem širším dopadem než pouze na samotného pacienta. Je blíže popsáno praktické využití dat z klinické praxe, na lokální úrovni a v neposlední řadě je věnována pozornost diskontní míře, a to především s ohledem na specifické případy/intervence typu moderní terapie atp.

K datu vydání této směrnice se farmakoekonomické metody používají v České republice v rámci procesu stanovování úhrady léčivých přípravků a potravin pro zvláštní lékařské účely (od roku 2008) a nově (od roku 2019) také v oblastech zdravotnických prostředků na poukaz a přístrojů. Principy jsou zakotveny v zákoně o veřejném zdravotním pojištění (48/1997 Sb.), v jeho prováděcích předpisech a příslušných metodikách Státního ústavu pro kontrolu léčiv.

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

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

KAPITOLA I: ANALÝZA NÁKLADOVÉ EFEKTIVITY

1 PŘEDMĚT A CÍL ZDRAVOTNĚ-EKONOMICKÉHO HODNOCENÍ

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

2 TYP ANALÝZY A ZDŮVODNĚNÍ METODIKY HODNOCENÍ

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

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

- a) **Analýza užitečnosti nákladů** (Cost-Utility Analysis, CUA). CUA by měla být použita, pokud hodnocená intervence významně ovlivňuje délku i kvalitu života nebo pokud je v rámci intervence ovlivňováno více parametrů účinnosti či bezpečnosti. Inkrementální náklady jsou porovnávány s inkrementálními přínosy. Přínosy jsou vyjádřeny nejčastěji pomocí hodnoty souhrnného parametru QALY (Quality-Adjusted Life Year, rok života v plném zdraví).

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

- b) **Analýza nákladové efektivity** (Cost-Effectiveness Analysis, CEA). CEA je obdobou CUA, ve které jsou přínosy intervence vyjádřeny jinými parametry než QALY. K měření přínosů se využívají jiné relevantní parametry, jako např. snížení krevního tlaku v mm Hg, počet příhod, kterým se zabránilo, počet zachráněných životů či počet získaných roků života (Life Years Gained, LYG). Parametry odrážejícími přínos intervence mohou být i ukazatele preferencí pacientů (např. klinické parametry HAQ, BASDAI, EDSS atd.). Tento typ analýzy je vhodný při srovnání různých intervencí v rámci jedné zdravotní komplikace/onemocnění, jeho využitelnost klesá při porovnávání napříč jednotlivými diagnózami. Tento postup je preferovaný (s vyjádřením přínosu především ve formě LYG), pokud nelze z objektivních důvodů použít analýzu s parametrem přínosu v podobě QALY, což nastává například u vzácných onemocnění a jejich léčby (orphan drugs). Významnější parametry (tzv. hard-endpoints), jako jsou LYG, počet klinických příhod, kterým se zabránilo, nebo počet zachráněných životů, by měly být preferovány před zástupnými (tzv. surrogate endpoints), jako je snížení cholesterolu nebo krevního tlaku.
- c) **Analýza minimalizace nákladů** (Cost-Minimization Analysis, CMA). Tuto metodu je vhodné použít v případě, kdy jsou přínosy (účinnost, bezpečnost, kvalita života) hodnocené

a srovnávané intervence shodné ve všech hlavních klinických a pro pacienta relevantních outcomes, a nelze tak náhodně vybrat jeden parametr a s ním dále pracovat.

Společně s provedenou analýzou minimalizace nákladů je nutné předložit veškeré důkazy svědčící pro shodnou účinnost, bezpečnost a vliv na kvalitu života hodnocené intervence a komparátoru. V takovém případě jsou relevantní pouze náklady.

Zásadní pro tuto analýzu však je pečlivé vyhodnocení dat o účinnosti a bezpečnosti – blíže viz kapitola 7.4 Metodika zpracování dat.

V rámci farmakoekonomického hodnocení by se mělo jednat o analýzu málo využívanou, protože intervence jsou zřídka shodně účinné a bezpečné a se stejnou mírou kvality života pacientů. Bez robustního klinického důkazu o takovém srovnání není možné k CMA přistoupit.

Využití této analýzy v rámci rozhodovacího procesu o úhradě intervencí a tvorby referenčních/pseudoreferenčních skupin obecně není doporučováno bez existence přímé (H2H) studie – více viz kapitola 7.4 Metodika zpracování dat.

- d) **Analýza dopadu na rozpočet** (Budget Impact Analysis, BIA). V rámci zařazení intervence do seznamu hrazených LP je nedílnou součástí hodnocení. Jedná se o metodu, která vyjadřuje celkové inkrementální náklady vyplývající ze zavedení nové intervence (tj. náklady na danou intervenci, aplikaci a všechny další související náklady). Obvykle se provádí v horizontu 3–5 let.

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

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

Pozn.: Existují i další metody, které se v praxi používají velice málo, ať již z důvodu neustálené metodiky hodnocení přínosů (Cost-Benefit Analysis, CBA), nebo z důvodu omezené využitelnosti (Cost-Consequence Analysis, CCA):

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

3 PERSPEKTIVA HODNOCENÍ

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

V analýze musí být uveden pohled/perspektiva, ze které jsou zkoumány náklady a přínosy hodnocené intervence. Doporučuje se provádět hodnocení z celospolečenské perspektivy, kdy nejsou uvažovány pouze náklady přímé, generované v rámci zdravotního rozpočtu, ale také náklady nepřímé, jako je ztráta pracovní produktivity. Na onemocnění/zdravotní problém je tak třeba pohlížet jako na komplexní stav, ovlivňující nikoli pouze samotného pacienta, ale i jeho ošetřovatele (caregiver burden), a to jak z pohledu nákladů (nepřímé, productivity cost), tak i přínosů/disutility pečovatele atp. Pokud je hodnocení součástí žádosti o zařazení do seznamu technologií hrazených z veřejného zdravotního pojištění v ČR, je doporučeno zohlednit především perspektivu zdravotních pojišťoven v ČR, resp. státu, a zahrnout tak i sociální náklady/transfery.

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

Klasickým případem, kdy je vhodné hledět na onemocnění z toho nejširšího (celospolečenského) pohledu, jsou chronická onemocnění (zvláště pak manifestující se již v mladém/dětském věku), vedoucí k invaliditě, která vyžadují další péči a náklady, resp. ztráty pro samotný stát a společnost jak na úrovni samotného pacienta, tak jeho (ne)formálních ošetřovatelů.

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

4 DEFINICE CÍLOVÉ POPULACE

Cílová populace musí být jasně definována a analýza realizována s relevantními údaji o účinnosti a bezpečnosti pro tuto populaci. V případě heterogenní populace lze definovat jednotlivé podskupiny a provést analýzu podskupin, je však třeba brát v potaz dostatečně robustní míru evidence u takových podskupin.

Cílová populace musí být plně v souladu s navrhovanou skupinou příjemců hodnocené technologie a musí být jasně definována např. navrhovanými podmínkami úhrady (tj. indikačním, omezením). Obecné charakteristiky této populace se musejí co nejtěsněji shodovat se studovanou populací, která byla zdrojem dat o účinnosti, a případné odlišnosti a jejich možný vliv na zkeslení výsledků musejí být jasně diskutovány. Přesto je nutné brát vždy v potaz, že není teoreticky a prakticky možné provést klinickou studii v plně šíři běžně léčené populace bez omezení – je tedy nesmyslné doslovné kopírování vstupních/výstupních kritérií z klinické studie při tvorbě případných indikačních omezení dané technologie.

Pokud to okolnosti hodnocené intervence vyžadují, měla by být provedena i analýza podskupin, neboť někteří jedinci mohou být více vnímaví vůči intervenci, či naopak. Podskupiny je třeba definovat ještě před započítáním ekonomické části analýzy.

Pokud budou podskupiny definovány až po provedení klinické studie a primárním sběru dat, je nutno tuto skutečnost uvést a vždy brát zřetel na původní design studie (statistical power analysis je provedena zpravidla na celou ITT populaci) a možnost ztráty randomizace při umělé selekci podskupiny pacientů

5 POPIS A VÝBĚR KOMPARÁTORA

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

V rámci farmakoekonomického hodnocení se nově vstupující intervence/technologie, kterou lze nově indikovat např. u další skupiny pacientů, porovnávají v kontextu stávající léčebné (preventivní, diagnostické) praxe. Srovnávaná intervence (komparátor) je taková, která bude v praxi v rámci cílové populace novou intervencí nahrazována, tj. takové zdravotní služby, které jsou poskytovány před vstupem nové technologie. Jedná se tak o intervenci, jež je v klinické praxi rutinně používána, a to bez ohledu na systém vykazování/úhrady, resp. znění indikačního omezení.

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

6 ČASOVÝ HORIZONT

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

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

Náklady i přínosy musejí být vždy měřeny ve stejném období.

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

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

7 VÝSLEDKY HODNOCENÉ A SROVNÁVANÉ INTERVENCE

Důkazy podporující účinnost a bezpečnost technologií by měly být odvozeny ze systematického přehledu všech relevantních údajů/zdrojů. Jsou-li dostupné údaje pouze z jedné (randomizované) klinické studie, je použití dat omezeno na tuto studii, v opačném případě jsou požadované údaje upřednostňovány z metaanalýz či nepřímých srovnání za předpokladu homogenity a kvality studií. Kvalitní data z reálné klinické praxe jsou dále preferována jakožto vstupy do komplementární analýzy k analýzám čerpajícím data čistě z registračních (kontrolovaných) studií.

Obecně se jedná o naprosto esenciální vstupy do zdravotně-ekonomických analýz, tedy u autora či čtenáře analýzy je tak kladen maximální důraz na racionální vyhodnocení, resp. posouzení kvality evidence, míry nejistoty výsledků, a to s ohledem na typ intervence a dostupnost dat.

7.1 Výběr a analýza klinické evidence

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

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

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

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

7.2 Účinnost

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

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

Doporučená hierarchie důkazů o účinnosti, resp. bezpečnosti (v případě dostatečné kvality a validity dat, v opačném případě se může pořadí lišit):

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

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

Běžnými vstupy do zdravotně-ekonomického hodnocení jsou v případě absence jiných dat (podle doporučené hierarchie důkazů) výsledky klinických studií, jelikož právě zde je obecný předpoklad vyšší kvality dat (vnitřní validity), leč tedy na úkor validity vnější.

Pokud lze použít parametry účinnosti z klinické studie, měly by se použít pro porovnání účinnosti jednotlivých intervencí, přičemž preferovaným typem evidence je randomizovaná klinická studie fáze III.

Je ovšem třeba brát zřetel i na to, že počet nových intervencí schválených na základě dat z klinických studií fáze II celosvětově roste. Týká se to zejména život ohrožujících onemocnění, kdy provedení studií fáze III je nemožné nebo eticky sporné.

Jestliže přímé srovnání není k dispozici, nastupuje nepřímé porovnání účinnosti a bezpečnosti (viz kapitola 7.4.3).

V odůvodněných případech i výsledky jednoramenných klinických studií jsou postačujícími důkazy o účinnosti. Takovými případy jsou zejména následující situace:

- a) Provedení studie fáze III s kontrolním ramenem je neetické např. z důvodu neexistence účinné alternativy u život ohrožujících onemocnění nebo u závažných dětských onemocnění;
- b) Provedení studie fáze III není možné z důvodu velmi malé populace pacientů (orphan diseases, rare diseases) nebo by bylo časově velmi náročné (a dostupnost takové intervence, s vysokou medicínskou potřebou, by byla zásadně omezena);
- c) Provedení studie fáze III není možné z důvodu neexistence vhodného komparátora.

Účinnostní data pro tyto léčivé přípravky pro pokročilé, resp. moderní terapie (advanced therapy medicinal products, ATMPs), často pocházejí z jednoramenných studií a nemají finální klinické výsledky účinnosti (např. medián celkového přežití).

Při volbě zdroje účinnostních dat by se mělo také přihlídnout k rozhodování renomovaných agentur, jako jsou např. EMA nebo FDA. Lze očekávat, že při schválení léčivého přípravku na úrovni EU nebo USA na základě dat pocházejících z klinických studií fáze II ve výše vyjmenovaných situacích v klinickém programu již nebude následovat randomizovaná studie fáze III. V současnosti roste podíl inovativních léčivých přípravků registrovaných bez provedení klinické studie fáze III. Tento trend poskytuje příležitost pro urychlení přístupu k léčbě zejména u vzácných a život ohrožujících onemocnění s vysokou medicínou potřebou.

Vstupy získané z kontrolovaných klinických studií mohou významně nadhodnocovat (např. s ohledem na inclusion/exclusion kritéria), ale i podhodnocovat (např. vzhledem k omezenému časovému horizontu) reálnou klinickou hodnotu, a tedy i nákladovou efektivitu.

Je doporučeno srovnávat vzájemně data sebraná podobnou metodikou, tedy srovnatelným designem (prospektivní vs. retrospektivní sledování, neintervenci vs. intervenční sledování apod.), a zároveň je nutné srovnávat i příslušné populace zahrnuté do studií, které se mohou vlivem vstupních kritérií velmi lišit.

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

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

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

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

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

7.3 Bezpečnost

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

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

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

7.4 Metodika zpracování dat

7.4.1 Systematické review literatury

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

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

- Formování otázky: Jasně stanovení cíle (protokolu) je třeba provést na začátku práce (populace, intervence, komparátor, výstupy, design studie...), protokol by již neměl být měněn. Dále je potřeba stanovit vstupní (inclusion) a výstupní (exclusion) kritéria a určit databáze pro vyhledávání.
- Identifikování relevantních publikací: Hledání by mělo být rozsáhlé, zahrnující více zdrojů (a to jak elektronických, tak i tištěných). Studie by měly být vyhledávány bez jazykového omezení. Výběrová kritéria pro zařazení studie by měla vycházet přímo ze stanoveného cíle v kroku 1 a musí být specifikována a priori. Důvody pro zařazení nebo vyloučení studie musí být zaznamenány.
- Zhodnocení kvality studií: Hodnocení kvality studie probíhá již v předchozích krocích při stanovení cíle a kritérií zahrnutí studií. V tomto kroku by měly být vybrané studie podrobeny detailnějšímu hodnocení kvality a hodnocení heterogenity jednotlivých zdrojů.
- Shrnutí evidence: Výsledkem systematické review je tabulace charakteristik studie, jejich kvality a léčebného efektu a využití statistických metod pro zkoumání rozdílů mezi studii a kombinování jejich účinnosti (metaanalýza). Pokud nelze provést celkovou metaanalýzu, může být pro metaanalýzu uvažována podskupina.
- Interpretace výsledků: Na závěr je třeba zhodnotit riziko publikačního zkreslení (bias) a na základě hodnocení heterogenity určit věrohodnost výsledků. Veškerá doporučení by měla být odstupňována v závislosti na silných a slabých stránkách důkazů.

7.4.2 Analýza přežití

Při analýze přežití je zkoumána doba do výskytu sledované události, což nemusí nutně znamenat úmrtí pacienta, ale jakoukoli událost, která v čase může nastat, kupříkladu progresi onemocnění, odstoupení z léčby či vznik komplikace. Analýza přežití umožňuje odhadnout čas do další události (time-to-event) nebo pravděpodobnost výskytu události v dalším časovém úseku. Důvodem pro použití analýzy přežití je jednak odhad skutečného přežití z odhadu pomocí např. Kaplanova-Meierova (K-M) odhadu přežití, a především extrapolace za časový horizont z existujících dat.

Metodika provedení analýzy přežití by měla odpovídat obecně uznávaným standardům a měla by být dostatečně popsána. Zároveň by mělo být diskutováno, zda analýza přežití vycházela z konkrétních podkladových dat ze studie, nebo vznikla přepisem (digitalizací) publikovaných Kaplanových-Meierových křivek. V neposlední řadě by s výše uvedeným měla být prezentována metodika cenzorování pacientů použitá při analýze přežití, včetně popisu, jak byla zajištěna validní informace o tom, že pacient mezi poslední návštěvou a datem uzavření/exportu dat nezemřel. Pokud toto ověřování nebylo provedeno, měly by být údaje pacienta cenzorovány k datu poslední návštěvy (poslednímu okamžiku, kdy byl pacient prokazatelně živ).

Před samotnou statistickou analýzou a prokladem K-M křivek by měly být zhodnoceny tvar samotné K-M křivky a míra cenzorování (censoring) a jeho potenciální vliv na výsledky statistických analýz. Kromě censoringu by měl být hodnocen i počet pacientů v riziku v čase (patients at risk) a jeho důvody, a celkově smysluplnost K-M křivky a její soulad s klinickou realitou.

7.4.2.1 Tradiční přístup k extrapolaci analýzy přežití

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

7.4.2.2 Další přístupy k modelování a pokročilejší regresní modely

V současnosti existuje mimo „základní typy“ funkcí/parametrizací celá řada dalších statistických nástrojů pro přesnější modelování analýzy přežití. Jedná se např. o:

1) Piecewise modely

- Tyto modely umožňují kombinaci několika funkcí uvedených v kapitole výše (např. exponenciální, Weibull, lognormální), a to s ohledem na průběh rizikové funkce (hazard function) v čase, která lépe odpovídá průběhu daného onemocnění (např. rychlejší progresse po zahájení terapie, která ale v čase významně klesá). Zpočátku je použita např. Weibullova funkce a od určitého bodu následuje funkce lognormální.

2) Spline modely

- Tyto modely využívají polynomické funkce n -tého řádu (dle volby výzkumníka) v předem definovaných časových bodech, tzv. uzlech (knot). V každé oblasti jsou data proložena odlišnou funkcí. Celková spojená křivka je poté navázána v uzlech pomocí spojitých derivací. Tyto modely umožňují vysokou flexibilitu, nicméně existuje zde vysoké riziko arbitrárně stanovených uzlů, a především tzv. overfitu, kdy sice funkce velmi dobře přiléhají k existujícím datům, ale mají nulovou výpovědní hodnotu pro extrapolaci.

3) Cure/mixture modely

- Mixture cure modely uvažují určitý podíl pacientů, kteří jsou vyléčení („cured“). Vyléčení pacienti mají zpravidla funkci přežití běžné populace a ostatní pacienti mají specifickou funkci přežití.
- Non-mixture cure modely definují na základě statistické funkce podíl vyléčených (cure fraction) nebo mohou odhadnout n křivek přežití podle charakteristik jednotlivých skupin. Takovými skupinami mohou být např. pacienti dle odpovědi na léčbu, kdy každá z těchto skupin bude následovat „svou“ křivku přežití.
- Oba typy modelů umožňují rozdělit pacienty do daných skupin, které je možné lépe popsat rizikovými funkcemi pro jejich chování v rámci onemocnění (např. pomalá progresse, rychlá progresse, dlouhodobé vs. krátkodobé přežití). V rámci daných skupin jsou následně použity jakékoliv ze statistických funkcí, které nejlépe přiléhají k datům (např. klasické funkce, piecewise či spline modely). Z tohoto důvodu tyto modely nabývají na popularitě, neboť jsou schopny poměrně dobře predikovat

outcomes u daných skupin pacientů, a jsou tak v lepší shodě s klinickou realitou než celkové křivky, které obsahují často velmi různorodé skupiny pacientů.

4) Landmark modely

- Tyto modely odhadují stejné přežití do rozhodného bodu (landmark bod) pro všechny pacienty. Od rozhodného bodu se celková křivka přežití rozdělí podle předem definovaného klíče: např. kompletní odpověď, částečná odpověď, stabilní onemocnění a progresivní onemocnění. Od rozhodného bodu poté pokračuje n křivek přežití pro každou skupinu pacientů. U tohoto modelu je zcela zásadní výběr rozhodného bodu, který by měl být odůvodněn na základě podkladových dat.

7.4.2.3 Interní/externí validace analýzy přežití

Výběr metody analýzy přežití je třeba vždy řádně odůvodnit. Dále je použité metody nutné validovat, a to jak interně (vnitřní validita/konzistence), tak i externě na jiném datovém zdroji. Společně s výsledky základního scénáře by měly být také předloženy výsledky dalšího teoreticky přijatelného proložení (včetně výsledků probabilistické analýzy senzitivity).

Interní validace

Interní validace je spojena se správností výpočtů a souladem výpočtů a výsledků. Interní validaci můžeme také chápat statistické zhodnocení použitých regresních analýz, které měří vnitřní konzistenci regresního modelu, jeho kvalitu, předpoklady či přiléhavost k existujícím datům.

Podle úplnosti dostupné křivky přežití (zda již je znám téměř celý průběh, nebo nikoliv) se výběr odůvodní předložením výsledků Akaikeho (AIC) a bayesovského Schwarzova (BIC) informačního kritéria, grafů přilnavosti křivek k reálným datům (Kaplanovým-Meierovým křivkám) pro všechny metody (proložení), analýzy Coxových-Snellových reziduí atd.

Metody AIC/BIC mohou být odůvodněně použity pro výběr výsledné křivky pouze v případech, kdy bylo dosaženo dostatečně velkého počtu událostí (events) a Kaplanova-Meierova křivka poklesla významně směrem k nule. V opačném případě by měly být výsledky analýzy přežití konfrontovány s reálnými daty pro dané onemocnění (viz externí validace níže).

Externí validace

Pro výběr vhodné metody pro samotné extrapolování (tzn. pro průběh/tvar křivky za časový horizont studie) se upřednostní taková křivka, která pokračuje v trendu zjištěném na reálných datech, ať už při optickém zhodnocení, nebo při použití jiných způsobů. Výsledky upřednostňované metody extrapolace by měly být validovány dostupnými údaji (např. daty z observačních poregistračních studií, daty z registru, panelem expertů).

7.4.3 Nepřímé srovnání

Zlatým standardem kauzálních metod zůstává randomizovaná studie. Nepřekročitelnými překážkami pro přípravu RCT mohou však být například etické aspekty, řadu studií není možné zorganizovat z časových či finančních důvodů. Nepřímé srovnání je pojem označující metody, které umožňují spočítat odhad relativní účinnosti tam, kde nejsou proveditelné RCT (tzv. head-to-head srovnání) nebo dosud nejsou dostupné výsledky z RCT. Nepřímá srovnání jsou založena na řadě předpokladů, z nichž některé lze statisticky ověřit.

7.4.3.1 Network metaanalýza

Network metaanalýza (NMA) je statistická analýza poskytující odhad relativní účinnosti intervence na základě přímého i nepřímého srovnání více než dvou RCT. Primárním vstupem do NMA jsou výsledky absolutní účinnosti získané v jednotlivých kohortách/ramenech u jednotlivých RCT. NMA tedy vždy předchází systematické a vyčerpávající review dostupných datových zdrojů. Před zahájením NMA je třeba ověřit přítomnost publikačního zkreslení (bias), které mohlo znevalidnit výsledky analýzy.

NMA je komplexní metoda s významným potenciálem, má však vyšší množství předpokladů než běžná metaanalýza randomizovaných kontrolovaných studií (RCT). Základními předpoklady NMA jsou: a) nízká heterogenita, b) tranzitivita a c) konzistence. Heterogenita představuje kvantitativní míru rozdílnosti výsledků jednotlivých zařazených studií. Tranzitivita je kvantitativní (klinická) míra rozdílnosti zařazených populací ve smyslu základních charakteristik a modifikátorů efektu. Konzistence je kvantifikovatelná míra souladu mezi výsledky přímého a nepřímého srovnání u dvou stejných intervencí. Pokud jsou dostupné tyto dva typy srovnání, hovoříme o tzv. mixed treatment comparison (viz níže). NMA může zahrnovat jedno nebo více mixed treatment comparisons.

Výsledkem NMA je: a) *relativní efekt* intervence pro jednotlivé páry intervencí, b) *řazení jednotlivých intervencí na základě jejich pravděpodobnosti být nejúčinnější (ranking)*. Obvyklým výstupem NMA je rovněž plocha pod křivkou kumulativního pořadí intervencí (SUCRA, surface under cumulative ranking curve). Relativní efekt má stejný klinický význam jako u zdrojových RCT (risk ratio, hazard ratio atd.) a vstupuje stejným způsobem i do zdravotně-ekonomické analýzy. Ranking nemá klinický význam, ale názorněji reprezentuje smysl NMA v celé její komplexitě. SUCRA umožňuje ranking shrnout do jediného čísla a porovnávat tak u jednotlivých intervencí jejich pravděpodobnost být tou nejlepší z celé skupiny srovnávaných intervencí.

Při interpretaci NMA se musí dbát na přenositelnost výsledků NMA do prostředí ČR, a to zejména v následujících situacích:

- a) dostupná evidence o srovnání hodnocené, nové intervence je omezená, např. z důvodu krátkého časového úseku mezi registrací a provedením NMA pro hodnocenou intervenci: je-li k dispozici omezená evidence pro novou intervenci, závěry provedených NMA mohou být zatíženy větší mírou nejistoty, a výsledky NMA tak mají nižší vypovídací hodnotu;
- b) dostupné NMA by svými charakteristikami zkoumané populace měly odpovídat charakteristikám cílové populace hodnocené v podmínkách ČR, tj. vyvarovat se vztahování závěrů NMA učiněných např. na širokých populacích pacientů vycházejících z inclusion kritérií zahrnutých klinických studií na omezené subpopulaci, pro něž se předmětná analýza provádí v podmínkách ČR;
- c) není k dispozici dokumentace a není jednoznačně prokazatelná dostatečná kvalita provedených NMA.

Pro zajištění dostatečné kvality NMA by se měly zohlednit následující okolnosti:

- a) správná definice cíle NMA a nastavení kritérií zařazení klinických studií do NMA;
- b) dostatečně široká vyhledávací kritéria pro zajištění identifikace relevantní evidence;
- c) adekvátní výběr srovnávaných intervencí;
- d) adekvátní velikost populace v zahrnutých klinických studiích;

- e) dostatečné posouzení rizika bias NMA, tj. identifikace faktorů potenciálně narušujících předpoklad tranzitivity v rámci NMA;
- f) kvalitativní (dostatečně zastoupená párová srovnání v rámci NMA) a kvantitativní (použití statistických metod vhodných pro NMA, např. stanovení pořadí, použití SUCRA, league table) syntéza evidence;
- g) správná interpretace výsledků: zejména pořadové statistiky by měly být interpretovány velmi pečlivě a s ohledem na výběrová kritéria NMA a zkoumané parametry, např. dle doporučení GRADE pro NMA;
- h) dostatečná diskuse výsledků zahrnující limitace analýzy, např. dle doporučení PRISMA-NMA.

7.4.3.2 Mixed treatment comparison

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

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

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

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

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

7.4.3.3 Simulated Treatment Comparison a Matching-Adjusted Indirect Comparison

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

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

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

7.4.3.4 Propensity score

V současné době jsou primárním zdrojem pro medicínu založenou na důkazech (Evidence-Based Medicine) randomizované klinické studie (RCT). Hlavní výhodou randomizace je perfektní vyrovnaní charakteristik v hodnocených ramenech. Klíčovým epidemiologickým předpokladem je, že randomizace balancuje zároveň i neměřené charakteristiky pacientů. RCT tedy nejsou závislé na předpokladu „no unmeasured confounding“ (NUC). Závěry odvozené od RCT tudíž lze považovat za kauzální. Výsledky z RCT mají ovšem své limity na úrovni nízké vnější variability, kterou naopak disponují data z reálné klinické praxe např. observační studie, výzkumné databáze, registry, případně se může jednat o sekundární analýzy RCT.

I přes vysoký potenciál těchto zdrojů dat je třeba mít vždy na paměti, že limitujícím faktorem jsou původní data. Zatímco randomizace nabízí rovnováhu z podstaty vlastního designu studie, statistické metody rovnováhu vytvářejí uměle a zpětně. Studie nezahrnující randomizaci umožňují vždy odhalit pouze asociaci, nikoliv příčinnou spojitost. Existují však statistické metody, které do jisté míry randomizaci substituují.

Propensity skóre (Propensity Score, PS) se používá k očištění zkreslení výsledků při použití nerandomizovaných datasetů, které jsou potenciálně zatíženy vlivem dalších faktorů. Propensity skóre je definováno jako pravděpodobnost příslušnosti pacienta do léčebného ramene studie v závislosti na jeho počátečních charakteristikách. Jedná se tedy o shrnutí vícerozměrné charakteristiky měřených vlastností do jediné skalární entity. Použití propensity skóre tudíž přináší možnost vyvážit průměrné hodnoty proměnných a snížit vliv atypických distribucí jednotlivých parametrů. Nejčastěji používanými metodami, jež pracují s propensity skóre v rámci comparative

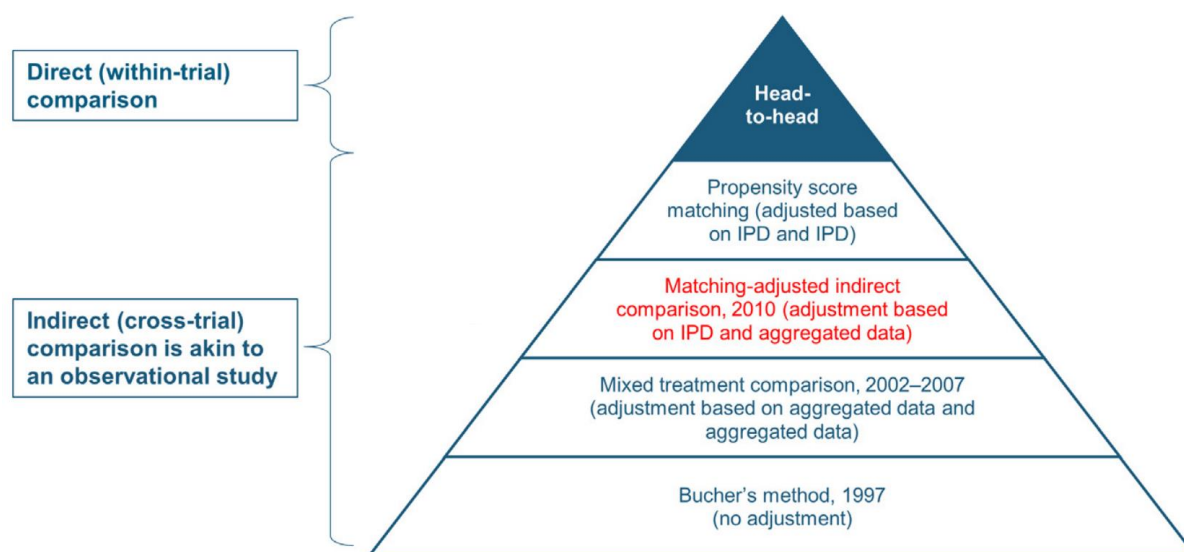
effectiveness research, jsou párové vyvažování (weighting), vyvažování, stratifikace a adjustovaná regrese. Výpočet propensity skóre je totožný ve všech zmíněných metodách, nicméně jeho odhad je pak aplikován odlišnými způsoby. PS lze jednak zařadit jako „covariate“ do různých typů regresních modelů včetně např. Coxovy regrese, u pokročilejších metod pak použít pro matching a vážení. Je třeba mít na paměti, že tyto pokročilé metody vytvářejí virtuální populace tím, že buď selektují specifické pacienty, nebo je „naklonují“ tak, aby byli zastoupeni více či méně než ve zdrojové populaci. Závěry vyvozené z takovýchto analýz jsou platné výhradně s ohledem na charakteristiky srovnávaných populací. Pokud je jedna (matching) či obě (weighting) populace virtuální, je třeba definovat jejich průměrné charakteristiky. Přenositelnost závěrů na původní zdrojovou (reálnou) populaci je možná až po zvážení klinického významu všech odlišností v jejich charakteristikách.

7.4.3.5 Pozice nepřímého srovnání v kontextu evidence-based medicine

Ačkoliv mohou být metody nepřímého srovnání aplikovány na data získaná v rámci randomizovaných studií, vždy srovnávají nerandomizované populace. Závěry založené na nepřímých srovnáních poskytují tedy evidenci na úrovni observační studie. Lze odvodit, že matching založený výhradně na individuálních patientských datech je vždy superioritní MAIC. MAIC poskytuje důvěryhodnější závěry než MTC. MTC poskytuje hodnotnější výsledky než neadjustované nepřímé srovnání. Všechny metody nepřímého srovnání umožňují pouze popsat asociace.

Studie založené na randomizaci (RCT a metaanalýzy RCT) zůstávají tedy jedinými metodami, které dokážou odhalit kauzální spojitosti mezi intervencí a zdravotním stavem.

Častou interpretační chybou výsledků nepřímých srovnání je vyvozování konkrétních závěrů z nesignifikantního statistického rozdílu z překrývajících se intervalů spolehlivosti středních hodnot zkoumaného parametru u více intervencí. V takovémto případě spočívá chyba v tom, že místo kalkulace rozdílu hraničních hodnot intervalů spolehlivosti by se měl počítat interval spolehlivosti okolo střední hodnoty rozdílů mezi srovnávanými intervencemi. Pokud tento interval spolehlivosti v sobě obsahuje nulu (tj. přesahuje), pak nelze říci při dané úrovni spolehlivosti, že srovnávané intervence jsou statisticky signifikantně rozdílné, ale ani že jsou stejné.



7.4.4 Očištění o cross-over a vliv následných terapií

7.4.4.1 Cross-over

V randomizovaných klinických studiích může docházet k záměně hodnocených terapií u jednotlivých subjektů po předem definovaném cíli (např. progresi či daný časový úsek). Záměny mohou i nemusí být předpokládány protokolem. Změna intervence je nejčastěji motivována etickými aspekty vznikajícími po interim analýze, do které vstupuje jako primární endpoint např. čas přežití bez progresi. V momentě prokázání superiority hodnocené intervence v primárním cíli je pacientům v kontrolním rameni nabídnuta experimentální terapie. Zhruba jedna polovina všech RCT v onkologii je zatížena zanesením experimentální terapie do kontrolního ramene. Tento jev se nazývá treatment switching nebo cross-over. Při hodnocení sekundárních endpointů za použití tzv. naivních metod (např. celkového přežití) u RCT zatížených cross-over vzniká zkreslení. Velikost a dopad tohoto zkreslení závisí na mnoha faktorech, především však na procentuálním zastoupení subjektů, u kterých došlo ke změně terapie.

Klasická intention-to-treat (ITT) analýza v RCT zatížených cross-over efektem zachovává výhody randomizace a zachytí chybu I typu, vede však k podhodnocení relativní účinnosti hodnocené intervence. Dalšími naivními metodami jsou tzv. per-protocol (PP) analýzy. PP analýzy umožňují buď cenzorovat subjekty v bodě změny terapie, nebo tyto subjekty vyřadit úplně z analýzy celkového přežití. Jelikož výběr subjektů pro změnu terapie v rámci RCT zpravidla není náhodný, aplikace PP analýzy porušuje randomizaci a tím snižuje úroveň získané evidence. Obvykle PP analýzy přeceňují relativní účinnost hodnocené intervence.

Pokud vstupuje do zdravotně-ekonomické analýzy parametr ovlivněný změnou terapie, je vhodné zvážit očištění relativního efektu o cross-over za použití tzv. kauzálních metod. Kauzální metody očištění o cross-over jsou založeny na tzv. hypotetické strategii: buď konstruují hypotetický outcome nebo hypotetickou populaci.

Použití kauzálních metod je třeba zvážit vzhledem k a) výzkumné otázce zdravotně-ekonomické analýzy, b) mechanismům vedoucím ke cross-over v průběhu RCT, c) budoucímu postavení hodnocené terapie v reálné praxi, d) rozsahu datasetu získaného v rámci RCT, e) počtu zařazených subjektů a f) procentu switchovaných subjektů.

Mezi základní kauzální metody očištění o cross-over patří:

- a) Rank preserving structural failure time (RPSFT),
- b) Inverse probability of censoring weight (IPCW) a
- c) Two-stage adjustment.

RPSFT je založen na odhadu hypotetických dob přežití (counterfactual outcome) v situaci, kdyby všichni pacienti v kontrolním rameni byli léčeni výhradně komparátorem po celou dobu účasti. Předpokladem této metody je, že a) účinek intervence u switcherů je stejný jako při první alokaci v aktivním rameni (tzv. common treatment efekt), tento předpoklad nelze testovat; b) ke změně terapie dojde ihned po progresi. Výhodou RPSFT je, že nezávisí na předpokladu tzv. no unmeasured confounding (NUC). RPSFT je ze všech uvedených metod nejméně náročná na sběr dat v RCT. RPSFT modely zpravidla poskytují p-hodnotu a stejné konfidenční intervaly jako ITT analýza.

IPCW je založen na vážení necenzorovaných subjektů tak, aby reprezentovaly celé rameno. Výsledkem ke vytvoření hypotetické populace. Předpokladem IPCW je, že: a) pacienti, kteří změní terapii, jsou podobní zbytku pacientů a b) subjektů, které změní terapii, není v kontrolním rameni vysoké procento. IPCW nezávisí na předpokladu společného efektu léčby, závisí však na předpokladu NUC. Nevýhodou je, že tato metoda ignoruje všechny události, ke kterým dojde po změně terapie.

Two-stage adjustment je stejně jako RPSFT založen na hypotetických dobách přežití, ale zavádí koncept tzv. sekundární baseline. V bodě progresu je vytvořen sekundární dataset, se kterým je nakládáno jako s observačním sběrem. Předpokladem two-stage adjustment je: a) NUC v sekundární baseline, na něž je tato metoda citlivější než IPCW, a b) absence časově závislého confoundingu mezi progresí a změnou terapie.

Výběr metody očištění by měl zohlednit charakter a dostupnost dat, naplnění klíčových předpokladů jednotlivých metod, rizika a benefity jednotlivých metod. V případě významného zastoupení subjektů se změnou terapie je vhodné prezentovat výsledky několika typů analýz (ITT, PP a některé z kauzálních metod) a zhodnotit dopad jednotlivých přístupů na odhad relativní účinnosti terapie. Kauzální metoda zpravidla poskytuje odhad relativní účinnosti, který je konzervativnější než PP analýza a optimističtější než ITT analýza. Výsledky jednotlivých typů analýz se tedy vzájemně doplňují a napomáhají odhadnout pozici skutečného relativního efektu intervence.

7.4.4.2 Očištění o vliv následných terapií

Dalším důležitým aspektem, který je potřeba zvážit a který může nastat v klinickém výzkumu, je ovlivnění relativní účinnosti nasazením následných terapií. Je však třeba rozlišit výše popsany cross-over a následné terapie. Následnou terapií by neměl být chápán switch do experimentálního ramene, ale následná terapie, kterou pacient dostane z rozhodnutí svého ošetřujícího lékaře po skončení klinické studie. Tento aspekt může ovlivnit relativní účinnost (celkové přežití) i např. u non-inferioritní studie po dosažení primárního endpointu (PFS).

Prvním z přístupů je neočištění vlivu následných terapií, protože ty odpovídají reálné klinické praxi, ve které se nasazují různé terapie. Tento přístup nicméně může vést ke zkreslení relativní účinnosti.

Na druhou stranu mohou nastat situace, kdy po skončení klinické studie (např. léčba do progresu onemocnění) budou pacienti nerovnoměrně nasazeni v experimentálním a kontrolním rameni do následných terapií, což ovlivní (v obou směrech) například sekundární endpoint celkového přežití. Následnou terapií může být myšlena např. i transplantace nebo zařazení do jiného klinického programu. Následné terapie mohou být ovlivněny také nerovnoměrnou randomizací dle geografického rozložení, kdy některé regiony budou používat pokročilejší terapie než jiné, což v konečném důsledku ovlivní relativní účinnost.

Při očištění vlivu následných terapií lze použít podobné metody jako při očištění o cross-over. Nicméně vzhledem k časté komplexitě následných terapií lze použít metody jednodušší, jako je například regresní analýza (např. Coxova regrese), kde budou jako kovariáty zařazeny následné terapie (např. x, y, z) v jednotlivých liniích léčby (2., 3., 4. linie léčby).

8 KVALITA ŽIVOTA

Klinické výstupy (účinnost, bezpečnost) jednotlivých intervencí by měly být vyjádřeny i pomocí pacientových preferencí, tedy oceněny pomocí QALYs. Způsob a metody sloužící k odvození utilit by měly být dostatečně popsány. Celá řada onemocnění má významný přesah a významně ovlivňuje nejen pacienta, ale též jeho blízké okolí (pečovatelé/caregivers) – tento komplexní pohled na onemocnění by měl být v rámci H-E hodnocení brát v potaz.

K měření utilit jsou doporučovány nepřímé metody měření pomocí obecných dotazníků (EQ-5D, SF-6D).

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

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

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

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

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

8.1 Metody měření kvality života

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

8.1.1 Přímé metody měření

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

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

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

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

8.1.1.1 Visual Analogue Scale

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

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

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

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

8.1.1.2 Time Trade-Off

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

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

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

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

8.1.1.3 Standard Gamble

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

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

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

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

8.1.2 Nepřímé metody měření

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

Jednotlivé dotazníky se liší počtem dimenzí (domén), počtem uvažovaných stavů, použitou přímou metodou měření utilit (TTO/SG/VAS), metodou odvození naměřených hodnot a délkou pozorovaného časového období. Výsledná naměřená hodnota kvality života se tudíž může lišit v závislosti na zvoleném dotazníku, proto je třeba během hodnocení využívat shodné metodiky a shodné populace u studovaných stavů.

8.1.3 Obecné dotazníky kvality života

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

8.1.3.1 EQ-5D

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

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

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

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

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

8.1.3.2 SF-6D (SF-36)

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

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

8.1.4 Dotazníky kvality života specifické pro onemocnění

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

Pro jednotlivá onemocnění existuje zpravidla větší počet specifických dotazníků.

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

8.2 Mapovací studie kvality života

Mapovací studie kvality života se používají stále častěji jako alternativní nástroj pro získávání utilit aplikovaných ve zdravotně-ekonomických hodnoceních. Do mapovací studie vstupují průřezová nebo longitudinální data získaná ze zdrojové populace, u níž jsou známy jak utilita, tak potenciální prediktory a confoundery. Mapovací studie jsou téměř vždy založeny na sekundární analýze dat sesbíraných za jiným účelem.

Výsledkem mapovací studie je algoritmus umožňující odhadnout skóre obecného zdravotního dotazníku (chybějící) za použití jiných (dostupných) charakteristik studovaných subjektů. Těmi mohou být např. aktivita onemocnění, index disability nebo jiný zástupný bod účinnosti. Mapovací studie rovněž poslouží v situacích, kdy místní HTA autorita vyžaduje generování utility za použití jiného nástroje, než jaký byl použit pro primární sběr dat (např. SF-6D vs. EQ-5D).

Utilita odhadnutá na základě získaného algoritmu může být následně použita buď jako individuální hodnota pro každého pacienta, nebo jako průměrná hodnota pro daný zdravotní stav. Prediktivní kapacita mapovací studie je dána jak počtem vstupních pozorování (velikostí zdrojového souboru), tak kvalitou modelu (použitá distribuce, regresní model, počet zařazených prediktorů).

Utility získané pomocí mapovací studie kvality života jsou vždy méně přesné a méně správné než utility získané primárním sběrem pomocí určených nástrojů. Na druhou stranu, například primární sběr utilit v rámci klinických studií je zatížen celou řadou nedostatků, které snižují jejich kvalitu. Zejména se jedná o velikost vzorku, protože ten je napočítán na primární endpoint studie, a nikoliv na „přidružené“ dotazníky kvality života, což může vést k výsledkům, které nejsou statisticky rozdílné, přestože by při dostatečně velkém vzorku a odpovídající analýze síly testu (power analysis) zcela určitě byly. Zpětné analýzy predikovaných vs. naměřených hodnot ukazují odchylky dosahující rozdílu desítek procent oproti původnímu vzorku. Dalším klíčovým faktorem je zobecnitelnost získaných výsledků, která je vždy limitována rozdíly v charakteristikách populace zdrojové a populace, pro niž chceme utility odvodit. Tento rozdíl by měl být diskutován v rámci zdravotně-ekonomické analýzy.

8.3 Charakteristiky populací ve studiích kvality života

Studie kvality života jsou základním a nepostradatelným vstupem do všech zdravotně-ekonomických analýz, v nichž figuruje QALY jako finální parametr přínosu. Zdravotně-ekonomické analýzy často vycházejí z jediné publikované studie kvality života a bez této studie by konstrukce celé analýzy nebyla možná. V ideálním případě by měly charakteristiky populací ve studiích kvality života odpovídat charakteristikám populací v klinických studiích, potažmo v reálné klinické praxi, nebo by se těmito charakteristikám měly alespoň blížit.

Studie kvality života nicméně mohou, na rozdíl od klinických studií, vykazovat určité limitace, které porovnání populací mezi studií kvality života a klinickou studií mohou znesnadňovat. Jedná se například o nedostatečné reportování vstupních charakteristik pacientů, inclusion/exclusion kritéria či pouze určitou skupinu pacientů léčených danou terapií.

Charakteristiky obou studií by měly být porovnány a případné rozdíly diskutovány. Pokud ve studii kvality života byly publikované regresní rovnice analýzy, měly by do těchto rovnic být dosazeny charakteristiky z klinické studie nebo reálné klinické praxe. Pokud nejsou dostupné charakteristiky populace ve studii kvality života a tato studie je jediným zdrojem zdravotně-ekonomické analýzy, neměla by být tato studie a priori odmítnuta a provedení zdravotně-ekonomické analýzy znemožněno; naopak měla by být provedena analýza senzitivity či expertní dotazování týkající se relevance naměřených hodnot.

8.4 Kvalita života pečovatелů o pacienta

Je zřejmé, že celá řada onemocnění má významný přesah a významně ovlivňuje nejen pacienta, ale též jeho blízké okolí – zpravidla rodinu, přátele (pečovatelé/caregivers). Pečovatelé často strádají stejně jako pacient, a v mnoha případech dokonce více, což se odráží na jejich psychickém i fyzickém stavu, úzkostech, vyčerpání a zprostředkovaně tak i na jejich kvalitě života. Onemocnění tak často významně ovlivňuje i pacientovy pečovatele.

Pokud přicházejí na trh technologie, které ovlivňují nejen daného pacienta, ale významně zvyšují kvalitu života i pacientova okolí, je evidentní, že tyto technologie zvyšují populační zdraví více než technologie jiné. Jelikož je hlavním cílem zdravotně-ekonomických analýz maximalizovat populační zdraví, vyvstává otázka, zda by tyto technologie neměly být v rámci zdravotního systému bonifikovány.

Pokud by kvalita života pečovatелů byla zahrnuta ve zdravotně-ekonomických analýzách, byly by tyto technologie přirozeně zvýhodněny oproti technologiím ostatním. Zda kvalitu života pečovatелů o pacienta zahrnovat ve zdravotně-ekonomických analýzách, je v současnosti předmětem intenzivních vědeckých debat, kdy se spíše zdá, že by započtena být měla v případech, kdy je to odůvodnitelné, především s odkazem na maximalizaci populačního zdraví a podpory technologií snižujících zátěž pečovatелů. Protiargumentem může být často nedostatek robustních dat o kvalitě života pečovatелů nebo v minulosti stanovená hranice ochoty platit na základě technologií, které pečovatele v minulosti nezohledňovaly, ačkoliv kvalitu života pečovatелů příznivě ovlivňovaly.

Kvalita života pečovatелů by v odůvodnitelných případech měla být součástí zdravotně-ekonomické analýzy a její vliv by měl být diskutován v analýze senzitivity.

8.5 Použití a limitace

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

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

9 NÁKLADY

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

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

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

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

9.1 Identifikace nákladů

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

- **Přímé náklady:** Jedná se o náklady generované z perspektivy plátců zdravotní péče, tedy v ČR z perspektivy zdravotních pojišťoven. Lze je dále rozdělit na:
 - *přímé medicínské náklady* (např. náklady na léky, spotřebovaný materiál a pomůcky, tj. zdravotnické prostředky, na hospitalizace v rámci diagnosticko-terapeutického procesu);
 - *přímé nemedicínské náklady* (např. náklady na přepravu pacienta, lázně).
- **Náklady vyvstávající pacientovi** (tzv. out-of-pocket money: např. doplatky za léky/zdravotnické prostředky, spoluúčast pacienta).
- **Nepřímé náklady:** jedná se o náklady související se ztrátou produktivity, tzv. *productivity costs*. Ke ztrátě produktivity dochází v rámci pracovních i volnočasových činností. Na ztrátě pracovní produktivity se podílí tzv. absenteismus (tj. zameškaný čas pacienta v jeho

zaměstnání kvůli jeho onemocnění – to zahrnuje i zameškaný čas v důsledku invalidity, předčasného úmrtí nebo odchodu do důchodu) a presenteismus (omezení výkonnosti nebo produktivity pacienta během jeho práce v rámci pracovní doby kvůli přítomnosti onemocnění, které má vliv jak na kvalitu, tak i kvantitu vykonané práce). Productivity costs jsou relevantní z celospolečenské perspektivy.

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

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

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

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

9.2 Měření čerpání zdrojů

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

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

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

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

9.3 Vyhodnocování nákladů

9.3.1 Přímé náklady

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

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

9.3.2 Nepřímé náklady

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

- **„Human capital approach – HCA“** měří celoživotní diskontovanou ztrátu produktivity způsobenou onemocněním, která je kalkulovaná do doby odchodu pracovníka do starobního důchodu. Vychází z absolutní ztráty produktivity a nemožnosti jejího nahrazení jinou pracovní silou. HCA představuje mikroekonomický pohled na ztrátu produktivity (z pohledu jednotlivce), tato metoda je považována za konzervativní a spíše mírně nadhodnocující skutečné celospolečenské náklady, konkrétně náklady související se ztrátou produktivity. Tato metoda nicméně zahrnuje nejen jednostrannou perspektivu pracovního trhu/zaměstnavatele, ale také perspektivu pacienta, který si svou ztrátu produktivity nese po celou dobu svého života, a pokud není vyléčen, nelze hovořit o obnovení jeho produktivity práce.
- **„Friction cost approach – FCA“** limituje ztrátu produktivity na období, než dojde k obnovení původní úrovně produktivity (to může nastat např. obsazením pracovní pozice jiným pracovníkem). Uvedené období se nazývá frikční (tzv. friction period), délka tohoto období závisí na situaci na trhu práce, tj. na úrovni nezaměstnanosti a průměrné době pro zaplnění volného pracovního místa. Frikční perioda by měla být zjištěna individuálně s ohledem na typ pracovního místa, aktuální podmínky a legislativu na trhu práce, přičemž tuto periodu nelze paušalizovat. Metoda FCA je kritizována, že nezahrnuje ztrátu produktivity i z neplacené práce a dále předpokládá pouze pohled pracovního trhu, a nikoliv zaměstnance, který si svou ztrátu nese i za časový horizont frikční periody.

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

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

Nepřímé náklady tvoří významnou část z celkových nákladů především u chronických, pomalu progredující onemocnění, která postihují pacienty v produktivním věku (např. RS, AS, migréna, psychiatrická onemocnění, diabetes mellitus, kardiovaskulární onemocnění atd.).

Mezi nepřímé náklady zahrnujeme náklady související se ztrátou produktivity (absenteismus, presenteismus), náklady spojené s invaliditou, s předčasným úmrtím, změnou zaměstnání a náklady na ošetrovatelskou (neformální) péči. Mohou zde být zahrnuty i sociální transferové platby, jako

jsou dávky nemocenského pojištění, invalidní důchody, příspěvky na péči aj. Dále lze uvažovat i platby z vlastních zdrojů pacientů, tzv. *out-of-pocket* platby (např. za stomatologické výkony, OTC léky, soukromou psychoterapii, fyzioterapii atd.). Je důležité mít na paměti, že pokud do kalkulace nepřímých nákladů vstupuje mzda zaměstnance, je nutné uvažovat mzdu superhrubou (a nikoli hrubou), jelikož právě superhrubá mzda představuje reálné náklady na pracovníka, a tedy i jeho přínos, resp. ztrátu společnosti.

Užita může být superhrubá mzda, průměrná nebo specifická dle pohlaví, věkového intervalu, sektoru či typu povolání, ve kterém pacient pracuje/pracoval.

9.4 Inlace

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

10 EKONOMICKÉ MODELÝ

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

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

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

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

- Pokud je nezbytná *extrapolace dat pro delší časový úsek*, než byla délka sledování v podkladové studii (klinické studie zachycují jen krátké časové období celého onemocnění, které má být příslušnou terapií ovlivněno).
- Pokud je nezbytné *kombinovat data různé povahy* a kvality (přínosy v účinnosti, přínosy v bezpečnosti, vliv na kvalitu života), a tak zahrnout veškerou dostupnou evidenci.
- Pokud je nezbytné modelací získat *výsledný parametr přínosu s vyšší výpovědní hodnotou pro dané onemocnění (QALY nebo LYG)*, v případě, že máme k dispozici pouze zástupný parametr (surrogate, intermediate endpoints); Biochemické změny (HbA_{1c},

HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, triacylglyceroly), progresu, odpověď na terapii, výše FEV₁ apod.

- Při porovnání nákladové efektivity jednotlivých intervencí napříč jednotlivými diagnózami, což je umožněno při použití společného parametru přínosu v podobě QALY.

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

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

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

Konceptem těchto modelů je příslušné zjednodušení průběhu onemocnění/zdravotních komplikací na jednotlivé zdravotní stavy (health states). Jedna kohorta pacientů (např. 1 000 pacientů) se v modelu pohybuje v cyklech mezi jednotlivými zdravotními stavy, které se v čase řetěží a opakují. Tyto zdravotní stavy jsou pak oceněny příslušnou výší nákladů a příslušným přínosem (outcome; např. délka života, QALY apod.).

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

2) Discrete event simulation models; DES modely

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

3) Dynamic Transmission models

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

4) Hybridní modely

Existují situace, kdy mohou být použity kombinace jednotlivých typů modelů. Nejčastěji se jedná o kombinaci rozhodovacího stromu a následného Markovova či partitioned survival modelu. Toto modelování umožňuje zkoumat např. krátkodobou odezvu na léčbu či jakýkoliv jiný parametr, který následně rozdělí pacienty do jednotlivých Markovových zdravotních stavů.

10.1 Markovovy kohortové modely

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

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

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

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

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

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

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

4. Pravděpodobnost změny zdravotních stavů (transition probabilities)

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

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

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

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

6. Výběr počáteční distribuce pacientů v jednotlivých stavech

Důležitým krokem při tvorbě Markovova modelu je určení počáteční proporce pacientů v jednotlivých stavech, což je často dáno výchozí charakteristikou patientské populace, na kterou analýzu/modelaci provádíme. Všichni pacienti mohou začínat v jednom stavu (u onkologických modelů např. ve stavu bez progresu), nebo mohou pacienti začínat proporcčně v jednotlivých stavech například dle rozvrstvení počáteční závažnosti onemocnění (např. dle HAQ) nebo dle výsledků z provedené klinické studie (např. dle míry odezvy na léčbu, ACR20/50/70 nebo PASI50/75/90/100 aj.).

11 DISKONTACE

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

V některých případech, kdy je výskyt jednorázových nákladů intervence, lze uvažovat o snížené (pod obvyklou úroveň) míry diskontace pro přínosy a zároveň i zvýšené pro náklady.

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

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

Diskontní míra se nejčastěji odvozuje z bezrizikové úrokové míry (např. u státních dluhopisů). V České republice je obecně doporučována shodná diskontní sazba pro náklady a přínosy ve výši 3 % dle oficiálních metodik. V některých zemích (Belgie, Nizozemsko, Polsko) je však doporučována odlišná diskontní sazba, a to zpravidla vyšší pro náklady (3–5 %) a nižší pro přínosy (1,5–3,5 %). Hlavním důvodem tohoto přístupu je pak vyhnutí se penalizaci intervencí, jejichž většina přínosů se projeví až v budoucnosti (např. screening, očkování nebo jiné jednorázově podané terapie – genová a další léčivé přípravky pro moderní a pokročilou terapii), a také rostoucí společenská očekávání týkající se udržení dobrého zdravotního stavu populace.

Pro Českou republiku by tak bylo možné uvažovat ve zmíněných případech koncept společenské sazby časové preference (Social Rate of Time Preference, SRPT), který stanoví diskontní sazbu ve výši 4,80 % pro náklady a 2,20 % pro přínosy. Detaily výpočtu jsou uvedeny níže.

SRTP se obecně odhaduje na základě čisté časové preference p a růstu reálného příjmu g , který je adjustovaný elasticitou hraničního užitku ze spotřeby e . Pro případ České republiky může být čistá časová preference aproximována hrubou úmrtnostní mírou ($p_{CR}=1,052$ v roce 2017; ČSÚ). Elasticita hraničního užitku ze spotřeby je pak stanovena jako podíl logaritmu hraniční a průměrné daňové

sazby pro průměrného daňového poplatníka ($e_{CR}=1,44$ v roce 2011), a odráží tak redistribuční preference společnosti a redistribuce veřejných financí v čase je zároveň ekvivalentem redistribuce mezi různými příjmovými skupinami v současnosti. Růst reálného příjmu g se odvozuje jako průměrný růst reálného HDP ČR ($g_{CR}=2,60\%$ v letech 2011-2018; Eurostat).

SRPT pro náklady se pak vypočítá jako $SRTP = p + eg$, tj. pro Českou republiku by mohla být $SRTP_{CR} = 4,80\%$.

Diskontní sazba pro přínosy (např. QALY) by se pak měla používat zejména při hodnocení technologií s dlouhodobým klinickým přínosem. V případě, že zdraví neovlivňuje příjem, se STRP stanoví jako $SRTP = p$ a diskontní sazba by mohla být rovna čisté časové preferenci, tj. $1,05\%$ pro ČR. V případě, že zdraví ovlivňuje příjem a nemá zároveň žádný přímý užitkový efekt, stanovíme $SRTP = p + (e - 1)g$, a tedy pro Českou republiku by mohla být $SRTP_{CR} = 2,20\%$.

12 VÝSLEDKY ZDRAVOTNĚ-EKONOMICKÉHO HODNOCENÍ

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

12.1 Prezentace výsledků/transparence

Všechny výsledky musí být uvedeny nejprve v detailech bez sumarizace, poté sumarizované a až úplně nakonec musí být uvedeno hodnotové sumarizované vyjádření (Tabulka 12-1). Je výhodou, když pro relevantní alternativy je uvedena pravděpodobnost, se kterou se jednotlivé klinické výsledky dostaví. Výsledky nákladové efektivity jsou předkládány ve formě přírůstkové analýzy ICER/ICUR (incremental cost-effectiveness ratio/incremental cost-utility ratio).

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

Tabulka 12-1 Příklad prezentace výsledků analýzy nákladové efektivity

Náklady	Scénář XXX		
	Hodnocená intervence	Komparátor 1	Rozdíl
Farmaceutické			
Symptomatická léčba			
Návštěvy lékaře			
Diagnostika			
Hospitalizace			
Nežádoucí účinky			
Léčba po progresi			

Celkem náklady			
QALY			
Stav 1			
Stav 2			
Stav 3			
Celkem QALY			
LYG			
Stav 1			
Stav 2			
Stav 3			
Celkem LYG			
ICER (Kč/QALY)			

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

1. Cíl hodnocení
2. Cílová/hodnocená populace
3. Perspektiva analýzy
4. Typ analýzy (popis metodiky, použitý software, délka cyklu, apod.)
5. Hodnocená intervence a komparátor(y)
6. Formát výsledků (outcomes)
7. Časový horizont
8. Zdrojová data účinnosti
9. Kvalita života/utility
10. Náklady (resource use, costing)
11. Diskontace
12. Výsledek (cost-consequence, ICER)
13. Analýza senzitivity
14. Limitace analýzy, diskuse

12.2 Základní scénář ICER/kvadranty

12.2.1 ICER

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

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

kde H označuje hodnocenou a K porovnávanou intervenci.

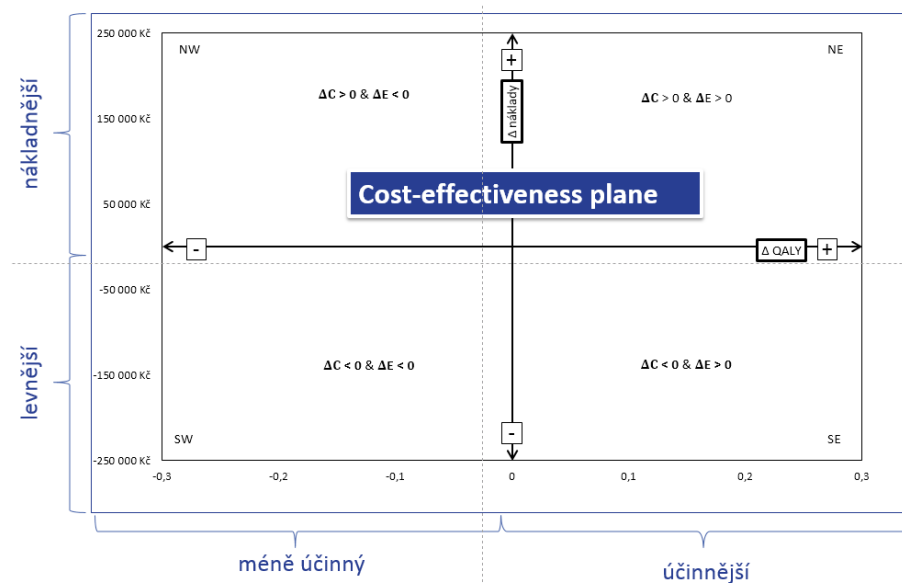
ICER je interpretován jako dodatečné náklady za zisk jednoho dodatečného QALY.

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

12.2.2 Cost-effectiveness plane – kvadranty

V rámci incremental cost-effectiveness plane (Obrázek 12-1) rozlišujeme 4 kvadranty, kam může výsledek nákladové efektivity náležet. V praxi se lze setkat s různým označením těchto kvadrantů – podle světových stran (north-east [NE], south-east [SE], south-west [SW], north-west [NW]), nebo numericky (I.–IV. kvadrant). V češtině se také často používá označení pravý horní, pravý dolní, levý dolní a levý horní kvadrant.

Obrázek 12-1 Incremental cost-effectiveness plane



12.3 Nákladově efektivní intervence – shrnutí

Výsledky vyskytující se v pravém dolním kvadrantu jsou vždy nákladově efektivní, respektive dominantní, neboť hodnocená intervence je účinnější a zároveň méně nákladná než porovnávaná terapie. Výsledky v levém horním kvadrantu značí, že je hodnocená intervence méně účinná a zároveň nákladnější než porovnávaná terapie – v tomto kvadrantu označujeme hodnocenou intervenci za nákladově neefektivní, respektive dominantovanou. V ostatních případech rozhoduje o nákladové efektivitě použitá hranice ochoty platit. Možné výsledky shrnuje Obrázek 12-2, Tabulka 12-2 a níže:

- $\Delta C < 0$; $\Delta E > 0$
→ intervence je jednoznačně nákladově efektivní, resp. je **dominantní**
- $\Delta C > 0$; $\Delta E < 0$
→ intervence je jednoznačně nákladově NE-efektivní, resp. je **dominovaná**
- $\Delta C > 0$; $\Delta E > 0$ nebo $\Delta C < 0$; $\Delta E < 0$

→ nelze jednoznačně rozhodnout o nákladové efektivitě – **rozhodnutí závisí na prahové hodnotě λ (hranici ochoty platit)**

- $\Delta C > 0$; $\Delta E > 0$

→ intervence je **nákladově efektivní**, jestliže $\frac{\Delta C}{\Delta E} < \lambda$

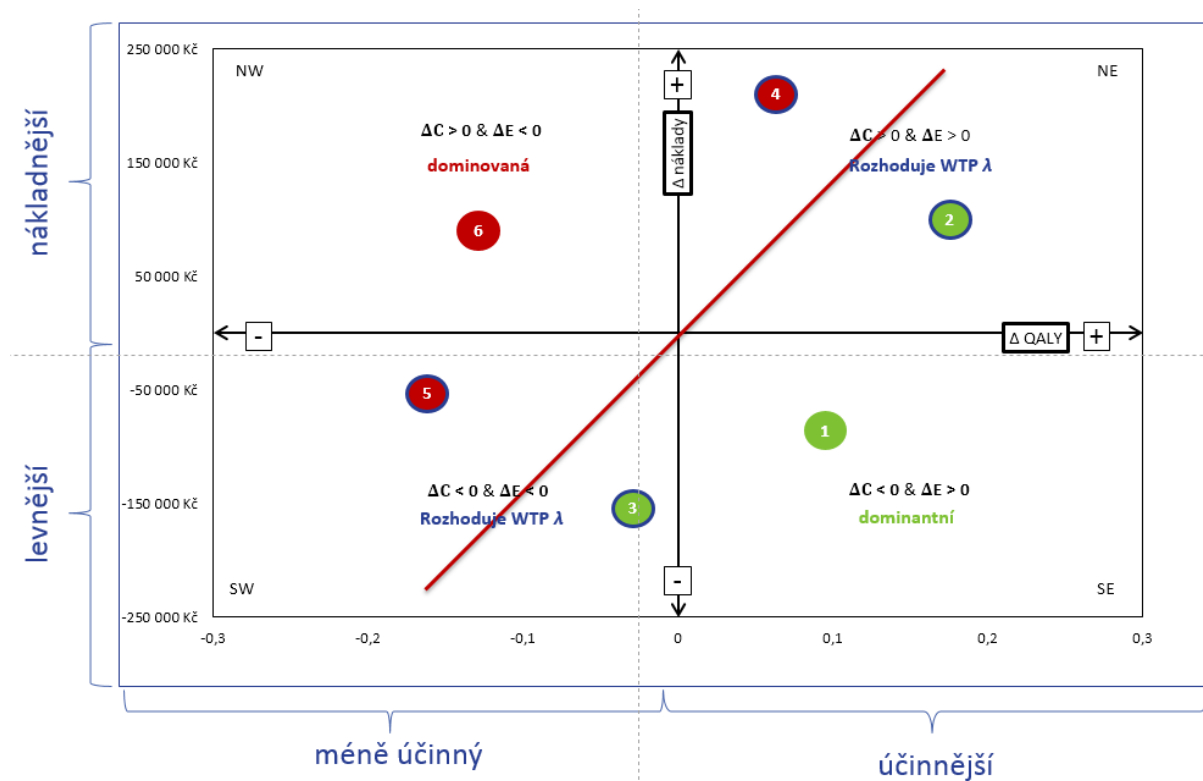
→ intervence je **nákladově NE-efektivní**, jestliže $\frac{\Delta C}{\Delta E} > \lambda$

- $\Delta C < 0$; $\Delta E < 0$

→ intervence je **nákladově efektivní**, jestliže $\frac{\Delta C}{\Delta E} > \lambda$

→ intervence je **nákladově NE-efektivní**, jestliže $\frac{\Delta C}{\Delta E} < \lambda$

Obrázek 12-2 Grafické znázornění možných výsledků



Tabulka 12-2 Shrnutí interpretace výsledků

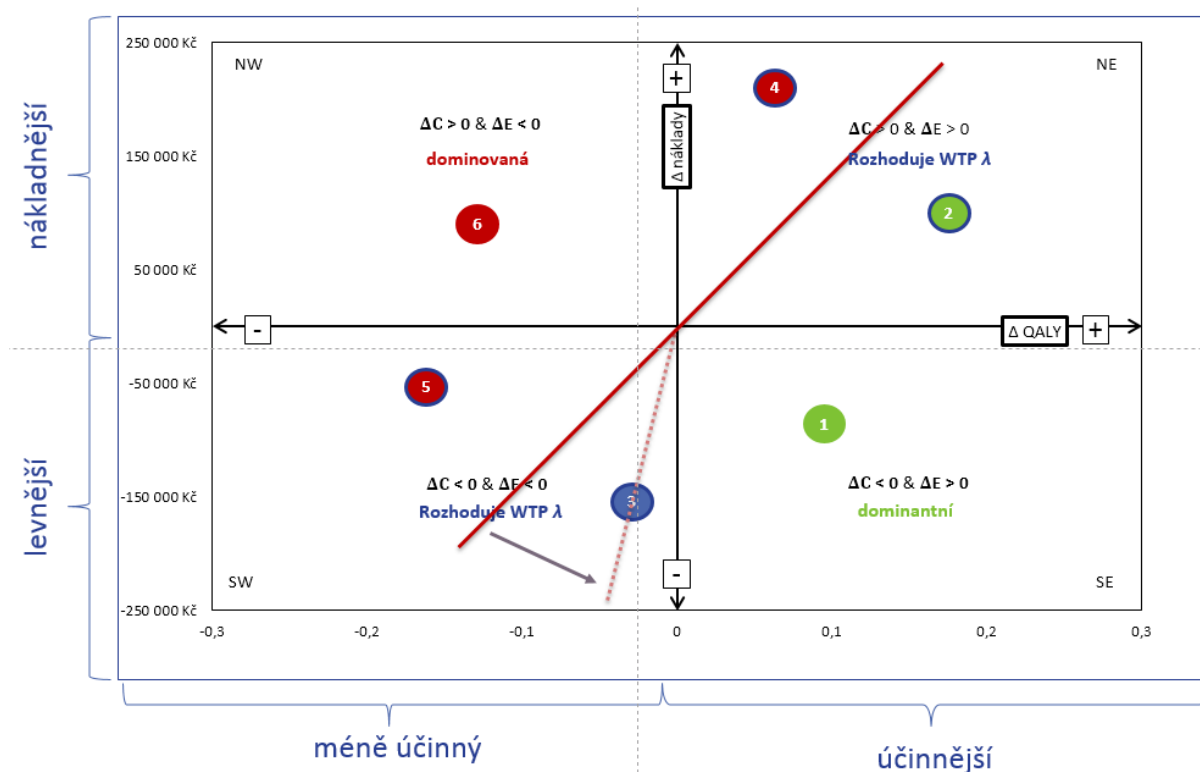
Scénář	KVADRANT	ΔC	ΔE	$\Delta C/\Delta E \sim \lambda$
1	SE	$\Delta C < 0$	$\Delta E > 0$	Nákladově efektivní, resp. dominantní intervence
2	NE	$\Delta C > 0$	$\Delta E > 0$	$ICER < \lambda$, nákladově efektivní intervence
3	SW	$\Delta C < 0$	$\Delta E < 0$	$ICER > \lambda$, nákladově efektivní intervence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

12.4 Levý dolní kvadrant

ICER v levém dolním kvadrantu interpretujeme jako úsporu za ztrátu jednoho QALY (tzv. savings per QALY lost). Hranice ochoty platit v tomto kvadrantu bude spíše: hranice určující, jak vysoká musí být úspora nákladů plynoucí ze ztráty 1 QALY (Obrázek 12-3).

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

Obrázek 12-3 Levý kvadrant a hranice ochoty platit



12.5 Net monetary a health benefit

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

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

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

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

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

13 VALIDITA A PŘESNOST VÝSLEDKŮ

Součástí farmakoekonomického hodnocení je zhodnocení nejistoty matematického (ekonomického) modelu s konečným cílem ověřit jeho přesnost a důvěryhodnost. Nejistota může plynout z použitého typu modelu, jeho struktury a předpokladů, ale rovněž i ze všech proměnných v hodnocení použitých (tj. účinnost, bezpečnost, náklady, utility, demografické charakteristiky aj.). Nejistota by měla být zhodnocena jak jednocestnou změnou, tak i změnou všech těchto parametrů najednou (simulace Monte Carlo 2. řádu).

Matematické modely jsou imitací systémů reálného světa, a proto nikdy přesně neodráží reálný svět, stejně tak jako téměř všechny proměnné vstupující do modelu jsou nejisté, neboť nikdy nevycházejí z celé populace. Z tohoto důvodu by měl být model, včetně vstupních dat, vždy validován a ověřena přesnost jeho výsledků, a to v míře potřebné pro dané účely či aplikaci. Ve farmakoekonomickém hodnocení musí být zejména dobře popsáno, jaké chyby mohly při výběru pacientů nebo při definování předpokladů, které mohly, ale nemusely být správné, ovlivnit výsledky. Chyby ve vstupních datech se mohou zohlednit pomocí intervalů spolehlivosti (např. 95% intervaly spolehlivosti) nebo směrodatné chyby průměru (S.E./S.E.M.) příslušných průměrných hodnot. Je doporučeno, aby autoři hodnocení používali takové metody, při kterých se mění všechny vstupující faktory, např. simulace Monte Carlo 2. řádu.

Analýza senzitivity je způsob, jak zkoumat dopad nepřesnosti na výsledky farmakoekonomického hodnocení. Může být zkoumán vliv jedné proměnné v čase (jednocestná analýza senzitivity, one-way sensitivity analysis, OWSA), dvou a více proměnných ve stejný čas (vícecestná analýza senzitivity, multi-way sensitivity analysis, MWSA), všech proměnných ve stejný čas na základě průměru a rozložení dat (Monte Carlo simulace 2. řádu, probabilistic sensitivity analysis, PSA), nebo může být zkoumáno odlišné nastavení, předpoklady a struktura modelu (analýza scénářů, scenario analysis). Méně využívanou analýzou senzitivity je poté prahová analýza (threshold analysis), která zkoumá, při jakém nastavení je ještě výsledek zdravotně-ekonomického hodnocení nákladově efektivní.

13.1 Pravděpodobnostní analýza senzitivity

Pravděpodobnostní analýza senzitivity (též simulace Monte Carlo 2. řádu) představuje analýzu, během které je zkoumán vliv více proměnných najednou (ideálně všech). Proměnné vycházejí z průměrných hodnot a daných rozložení (distribucí), které by měly brát v potaz směrodatné chyby (S.E.) průměrných hodnot či 95% konfidenční intervaly (95% CI); při nedostupnosti S.E./95% CI lze použít předpoklad o rozložení dat (např. $\pm 20\%$).

Výběr distribucí pro jednotlivé proměnné by měl odpovídat běžnému průběhu daných proměnných a jejich logickým ohraničením. Přirozeně se vždy nabízí normální distribuce, ta však může znamenat nabytí nesmyslných hodnot (např. záporné hodnoty u nákladů, utility vyšší než 1 aj.). Například pro

kvalitu života (utility) by měla být vybírána distribuce beta, která je ohraničena mezi 0 a 1, pro náklady by měla být vybírána distribuce gamma, která nabývá hodnot od 0 do nekonečna, nebo u dat o účinnosti a bezpečnosti používajících logistickou regresi můžeme použít logaritmickou distribuci. U parametrů, mezi kterými existuje významná korelace (např. analýza přežití), je výhodné jejich směrodatné chyby očistit pomocí tzv. Choleského dekompozice, jinak dochází k významnému nadhodnocení nejistoty v modelu (S.E. jsou příliš velké). Při tvorbě PSA by měl být vždy výběr jednotlivých distribucí zdůvodněn a diskutován.

Každá jednotlivá simulace vybere na základě náhodného čísla a zvolené distribuce hodnotu každé proměnné vstupující do PSA. Takto se provede alespoň 1 000, ale spíše více simulací tak, aby bylo dosaženo stability výsledků a výsledek nebyl ovlivněn výběrem náhodných čísel. Výsledek každé simulace je zobrazen na grafu inkrementálních nákladů a přínosů (cost-effectiveness plane, CEP) v podobě inkrementu QALY a nákladů. Takto jsou CEP zobrazeny všechny provedené simulace, přičemž by zde měla být i přímka hranice ochoty platit, která vizuálně ukáže, kolik přibližně simulací je nákladově efektivních. Na základě provedených simulací se vygeneruje křivka nákladové efektivity (cost-effectiveness acceptability curve, CEAC), která udává, s jakou pravděpodobností je hodnocená intervence nákladově efektivní v porovnání s komparátorem či komparátory při zvolené hranici ochoty platit (willingness-to-pay, WTP/Value of Ceiling Ratio). Při jednom komparátoru by mělo být nákladově efektivních minimálně více jak 50 % simulací, při více komparátorech se jedná vždy o nejvyšší hodnotu ze všech. Při porovnávání se s dvěma a více komparátory je vhodné využít tzv. cost-effectiveness frontier. Jedná se o křivku, která ukazuje, které intervence jsou v čase nejefektivnější. V takovém případě by mělo být procento nákladově efektivních simulací nejvyšší u hodnocené intervence.

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

13.2 Jednocestná analýza senzitivity

Nejjednodušší formou analýzy senzitivity je jednocestná analýza. To znamená, že se postupně mění každý klinicky i ekonomicky relevantní parametr vstupující do hodnocení v určitém intervalu, ideálně ve svých 95% konfidenčních intervalech, zatímco ostatní parametry zůstávají v původním nastavení. Při nedostupnosti dat o přesnosti průměru lze použít i předpoklad o rozpětí (např. $\pm 20\%$). Každý takový zvolený interval musí vykazovat klinickou i ekonomickou relevanci. Výsledky se prezentují ve formě tornádového grafu, ale mohou být znázorněny i pomocí tabulky, kde jsou uvedeny konkrétní výsledné hodnoty pro horní a dolní mez zvolených rozpětí.

13.3 Vícecestná analýza senzitivity

Další možností je vícecestná analýza senzitivity (dvou a více parametrů najednou), kdy jsou tyto parametry postupně měněny, a jednotlivé výsledky tak představují těsnou závislost na zvolených parametrech. Tyto parametry, a především jejich rozmezí, pak musí být voleny velice citlivě

s racionálním klinickým a ekonomickým odůvodněním. V rámci vícecestné analýzy lze provést i analýzu nejlepšího a nejhoršího scénáře (tzv. best-case nebo worst-case scenario), tato metoda nicméně není příliš využívána, protože výskyt takovýchto situací je vysoce nepravděpodobný. Lze ji však použít v případech, kdy nelze provést PSA (tj. v praxi téměř nikdy).

13.4 Analýza scénářů

Analýza scénářů má za cíl zhodnotit efekt odlišného nastavení zdravotně-ekonomického hodnocení a jeho vliv na výsledky ze základního scénáře. Může se jednat například o odlišnou strukturu modelu (vynechání/zahrnutí zdravotního stavu), jinou volbu křivek v analýze přežití, použití odlišného zdroje dat (například utilit, nákladů, klinické studie), jiného časového horizontu a jiných klíčových skutečností modelu. Analýza scénářů tak zkoumá především metodickou a strukturální nejistotu. Výsledky se prezentují ve formě Tornádo grafu nebo pomocí tabulky s hodnotami ICER pro jednotlivé scénáře.

13.5 Validace výsledků

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

13.5.1 Interní validace

Interní validace (interní konsistence, technická validita) zkoumá, do jaké míry jsou matematické výpočty prováděny správně a jsou v souladu se specifikacemi modelu. Interní validita je nedílnou součástí tvorby farmakoekonomického modelu, kterou provádí pracovník nezapojený do projektu a/nebo nezávislý pracovník. Zahrnuje v sobě zjevnou validitu (face validity), testování hodnot, struktury a logiky, zdroje dat atd. Jedná se o kontrolu, zda model pracuje tak, jak je očekáváno, v souladu se vstupními daty, a nedochází tak k neúmyslným výpočtovým chybám. V případě analýzy přežití představuje Akaikeho a Bayesovo informační kritérium a Brierovo skóre interní validitu směrem k existující Kaplanově-Meierově křivce (viz kapitola 7.4.2 Analýza přežití).

Proces interní validace by v sobě měl zahrnovat i analýzu senzitivity všech vstupních parametrů, aby se ověřilo, že směry a velikosti výstupů modelu se chovají dle očekávání.

13.5.2 Externí validace

Externí validace porovnává výsledky modelu se skutečnými daty sledované události. Proces externí validace v sobě zahrnuje simulaci událostí, které opravdu nastaly v reálném světě, a následně hodnotí, nakolik výsledky simulací modelu odpovídají výsledkům z reálného světa. Předpokladem pro externí validaci je dostupnost vhodných datových zdrojů z reálného světa, jako jsou např. epidemiologické studie, data zdravotních pojišťoven, jiné klinické studie, populační statistiky, expertní stanovisko aj. Externí validační zdroj by měl být vybrán ještě před znalostí výsledků farmakoekonomické analýzy. Při validaci by měly být vždy porovnávány stejné statistické výstupy (např. Kaplanovy-Meierovy křivky s Kaplanovými-Meierovými křivkami).

Proces externí validace by v sobě měl zahrnovat i analýzu senzitivity s alternativními výsledky a rozdíly mezi výsledky modelu a externím zdrojem by měly být dostatečně diskutovány (viz kapitola 7.4.2 Analýza přežití).

14 PŘENOSITELNOST ZDRAVOTNĚ-EKONOMICKÉHO HODNOCENÍ

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

S ohledem na lokální specifika zdravotních systému (rozdílná klinická praxe, financování péče, léková politika, intenzita čerpání péče a výše nákladů, definice cílové skupiny a další klíčové předpoklady) v jednotlivých zemích je systém stanovení cen a úhrad odlišný, a nelze tak jednoduše přebírat HTA hodnocení/doporučení z té či oné země. Stejně tak i zdravotně-ekonomická hodnocení jsou obecně nepřenositelná. Tudíž není možné aplikovat a přejímat závěry o pozitivním či negativním rozhodnutí o nákladové efektivitě v jiných systémech jiných agentur bez adaptování globálního zdravotně-ekonomického hodnocení s lokálními vstupy.

Za přenositelná data se obecně považují výsledky klinických a empirických studií, dále jsou přenositelné hodnoty utilit, avšak preferuje se použití hodnot utilit z geograficky a socio-ekonomicky nejbližších zdrojů/státu (v rámci zemí EU, Velké Británie, Norska či Švýcarska; Velká Británie je preferována).

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

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

15 DATA Z REÁLNÉ KLINICKÉ PRAXE (REAL-WORLD EVIDENCE)

Data z reálné klinické praxe (RWE) doplňují informace, které nebyly dostatečně zohledněny v randomizovaných klinických studiích. RWE v sobě zahrnují vysokou vnější validitu a poskytují při správné interpretaci dodatečný a relevantní obrázek o skutečném dopadu intervence na zdravotní systém.

Na rozdíl od randomizovaných kontrolovaných studií ukazují tato data reálnou klinickou praxi, kdy lékaři spolu s pacienty volí terapii na základě klinických charakteristik a preferencí pacienta. Z toho důvodu tedy nemohou RWD vést k definitivním závěrům ohledně příčinných souvislostí, jelikož faktory, jež ovlivňují volbu terapie, mohou ovlivňovat i výsledek léčby.

Kvalita dat ze zdrojů RWE může být častým problémem, především s ohledem na jejich nekompletnost. Kvalita dat velmi záleží na metodologii sběru dat, která velmi napomůže standardizaci dat a jejich vyhodnotitelnosti. Důležitým aspektem je transparentnost při práci s RWD. Ačkoli zdroje RWD existují, otevřený přístup k nim není samozřejmostí a zajistit přístup k datům může být náročný úkol, jenž se řídí pokaždé jinými pravidly.

Nejčastějšími zdroji RWE (real world evidence) jsou:

- registry,
- data z retrospektivních nebo prospektivních observačních studií,
- elektronická zdravotní dokumentace (EHR/EMR),
- administrativní data o vykázané péči (zdravotní pojišťovny, ÚZIS, data o distribuci LP),
- různá patientská data (sběry dat organizované pacienty, data sbírání pasivně jako např. fitness náramky),
- populační data/ facebook, data z aplikací.

RWE jsou tak důležitým zdrojem informací pro zdravotně ekonomické analýzy a nevyužitým potenciálem pro zlepšení kvality rozhodovací praxe ve zdravotnictví. Na základě evidence z reálné klinické praxe lze postavit kompletní zdravotně-ekonomickou analýzu, nebo ji lze používat jako doplněk obtížně dostupných specifických informací v rámci komplexního zdravotně-ekonomického modelu, jako například:

- klíčové vztahy/ souvislosti mezi outcomes ze studie konečným/ tvrdým parametrem,
- účinnost a bezpečnost léčby v reálné klinické praxi,
- účinnost a bezpečnost současného standardu léčby (komparátora) v případě absence kontrolního ramena v klinické studii (např. klinická studie fáze ii),
- demografické a klinické charakteristiky pacientů,
- prevalence, incidence pacientů a penetrace léčby na trh (market share),
- standard léčby a podpůrná péče (definice komparátora),
- kvalita života pacientů,
- absenteismus, presenteismus a další zdroje nepřímých nákladů,
- adherence k léčbě, včetně adherence k doporučeným postupům,
- náklady na zdravotní péči a léčbu, nepřímé (sociální) náklady.

Real-world data (RWD) jsou spíše než jako náhrada randomizované klinické evidence využívána k potvrzení nebo doplnění výsledků klinické účinnosti a bezpečnosti z RCT. Přesto v určitých situacích mají RWE zvláštní význam, a to např.:

- v situacích kdy RCT nejsou proveditelné (velmi vzácná onemocnění) nebo jsou neetické (těhotenství, děti),
- v případě, že se jedná o vysokou potřebu léčby nebo život ohrožující onemocnění,
- v případě hledání závažných, vzácných a dlouhodobých nežádoucích účinků,
- v rámci nepřímého srovnání nebo jako doplněk RCT dat ke specifickým subpopulacím.

V České republice jsou zavedeným zdrojem RWE registry pacientů léčených vysoce inovativními léčivými přípravky (tzv. VILP), které jsou vlastně jednoramennými prospektivními observačními studiemi. Výhodou těchto registrů je, že jsou v nich zařazeni všichni pacienti, kteří byli léčeni daným léčivem v průběhu období dočasné úhrady, a jedná se tak o schéma „coverage with evidence development“, resp. „additional data collection“. Slouží tedy jako prostředek pro dodatečný sběr dat v případě nejistoty týkající se výsledků klinických studií a jejich přenositelnosti na prostředí reálné klinické praxe

Nevýhodou je zpravidla malý vzorek pacientů a neexistence kontrolních ramen či historických dat, což komplikuje zhodnocení komparativní účinnosti.

RWE mohou také sloužit jako prostředek k vyhodnocení splnění podmínek v rámci outcome-based/risk-sharingových (managed entry) dohod.

Dalšími příklady sběru a využití RWD jsou v ČR registry při ÚZIS (Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR) v rámci NZIS (Národní zdravotní informační systém), např. národní registr hrazených zdravotních služeb, národní onkologický registr, národní diabetologický registr a další. Další registry organizují odborné společnosti (např. revmatologický registr ATTRA nebo dermatologický BIOREP) či pacientské organizace/neziskové společnosti (např. registr roztroušené sklerózy REMUS).

Použití RWE k určení relativního efektu léčby/comparative effectiveness ovšem vyžaduje velmi obezřetný přístup. RWD mohou být využity i v rámci nepřímého srovnání nebo jako doplněk RCT dat k specifickým subpopulacím. Vzhledem k heterogenitě RWD nikdy není možné dosáhnout shodné interní validity s RCT, nicméně odbornou prací s daty a použitím pokročilých statistických metod (např. využití propensity score, viz kapitola 7.4.3.4) lze tyto limitace zmírnit.

Při použití RWE je tedy vždy vhodné zdůvodnění a diskuse o nedostacích spojených s RWD a jejich možných důsledcích na odhadovaný účinek léčby. I přes tyto nedostatky je však RWE důležitým zdrojem informací získaných mimo kontext RCT (např. v širší populaci, než je definována v RCT), které je možné využít pro zpřesnění výstupů farmakoekonomických analýz.

Spolu s budováním infrastruktury pro sběr kvalitních dat je pak zásadní umožnit přístup k těmto datům pro výzkumné účely vč. HTA. Přístup k individuálním patientským datům by se měl řídit jasně definovanými transparentními pravidly. Anonymizovaná a agregovaná data by pak měla být v co nejširší možné podobě přístupná jako tzv. otevřená data (open data).

KAPITOLA II: ANALÝZA DOPADU NA ROZPOČET

1 PŘEDMĚT A CÍL EKONOMICKÉHO HODNOCENÍ

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

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

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

2 PERSPEKTIVA HODNOCENÍ

Zvolená perspektiva hodnocení by měla odpovídat účelu, v ideálním případě by měla být zvolena perspektiva celospolečenská, s ohledem na příjemce analýzy může být volena také užší perspektiva (například plátce zdravotní péče).

Analýza pro účely zařazení do úhrad by měla být v podmínkách České republiky realizována z perspektivy plátců zdravotní péče, resp. státu, a zahrnout tak i sociální náklady/transfery

Perspektiva analýzy by měla odrážet její účel, definuje přitom spotřebovávané zdroje cílovou populací pacientů, resp. příslušné náklady. Na onemocnění/ zdravotní problém je tak třeba pohlížet jako na komplexní stav ovlivňující nikoli pouze samotného pacienta.

V kontextu úhrad je obecně doporučována perspektiva plátce zdravotní péče, v podmínkách České republiky se tedy jedná o perspektivu veřejného zdravotního pojištění (tj. perspektiva plátce). Analýzu je možné realizovat i z jiných perspektiv (např. pacienta, nemocnice, státu (sociální náklady) a celospolečenské), to je však nutné patřičně odůvodnit a prezentovat všechny údaje odděleně.

3 DEFINICE CÍLOVÉ POPULACE

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

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

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

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

4 POPIS INTERVENCE/TECHNOLOGIE

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

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

5 POPIS A VÝBĚR KOMPARÁTORA

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

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

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

Komparátorem může být technologie, která je v dané indikaci v podmínkách České republiky hrazena z prostředků veřejného zdravotního pojištění (trvale, dočasně, individuálně – pokud je to dostatečně zdůvodněno), případně placebo, neexistuje-li v danou dobu žádná stávající alternativa. V případě, kdy komparátor představuje terapeutický mix, je nutné znát podíl jednotlivých komparátorů na trhu (tzv. market share) a jejich potenciální vývoj do budoucnosti.

6 ČASOVÝ HORIZONT

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

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

Pro účely analýzy senzitivity/scénářů se může při přijetí jistých předpokladů zvolit i delší časový horizont k dosažení ustáleného stavu, ve kterém se teprve např. projeví možné úspory dané technologie v důsledku vyvarování se určitým událostem. Nicméně v takovém případě narůstá i nejistota výsledků spojená s predikcí vývoje.

7 NÁKLADY

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

V souvislosti se zvolenou perspektivou BIA, tedy perspektivou plátce, by měly být identifikovány a zahrnuty všechny relevantní náklady, tedy ty přímé, související s využitím hodnocené a porovnávané technologie a také s předmětným onemocněním. Konkrétně jsou zahrnuty náklady na léky založené na průměrné délce podání, ale také náklady na aplikaci, léčbu nežádoucích účinků

nebo na indikovanou ambulantní či nemocniční péči související například s progresí nemoci a další. Pokud jsou ostatní náklady (např. na ambulantní péči) stejné u hodnocené a porovnávané technologie či jsou zanedbatelné z pohledu výsledného dopadu na rozpočet, pak lze konzervativně uvažovat pouze náklady na hodnocenou a porovnávanou intervenci.

V případě, kdy existují velmi významně odlišné náklady (např. na komplikace, mortalitu) pro různé podskupiny (definované závažností onemocnění, komorbiditami, věkem, etnicitou aj.), je třeba modelovat každou podskupinu zvlášť.

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

V případě, že je osvojena jiná perspektiva než perspektiva plátce, je nutné zohlednit pro ni relevantní náklady, například u celospolečenské perspektivy se do kalkulace zahrnují i náklady nepřímé. Nicméně v České republice by náklady v BIA měly být omezeny pouze na přímé, v souvislosti se zvolenou perspektivou plátce.

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

8 MODEL DOPADU NA ROZPOČET

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

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

Model by měl být dostatečně popsán se všemi svými předpoklady, v analýze senzitivity/scénářů by měl být testován dopad změn vstupních parametrů na výsledky. Obvykle jsou modelovány dvě situace, tedy stávající stav (svět bez dané technologie) a situace, kdy dochází k osvojení si hodnocené technologie u dané skupiny pacientů (svět s danou technologií). Oba případy jsou v čase spojeny se změnami velikosti cílové populace, podílu na trhu jednotlivých technologií nebo změnami v čerpání péči apod. Následně může dojít k vyčíslení nákladů a k vyjádření rozdílu nákladů spojených s hodnocenou a porovnávanou technologií.

9 VÝSLEDKY

9.1 Prezentace výsledku

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

V rámci výsledků BIA by měl být prezentován dopad do rozpočtu vyjádřený v peněžních jednotkách (tj. v České republice v Kč) v jednotlivých letech odděleně pro obě výše popsané situace, tedy pro

stávající stav a situaci, kdy dochází k osvojení si hodnocené technologie. Jednotlivé náklady mohou být prezentovány i ve větší míře detailu (jako náklady na léčiva, náklady na podání, náklady na nežádoucí účinky, náklady na komplikace atd.). Současně by v každém roce měl být zachycen počet pacientů, u nichž byla použita daná technologie.

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

9.2 Validita výsledku

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

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

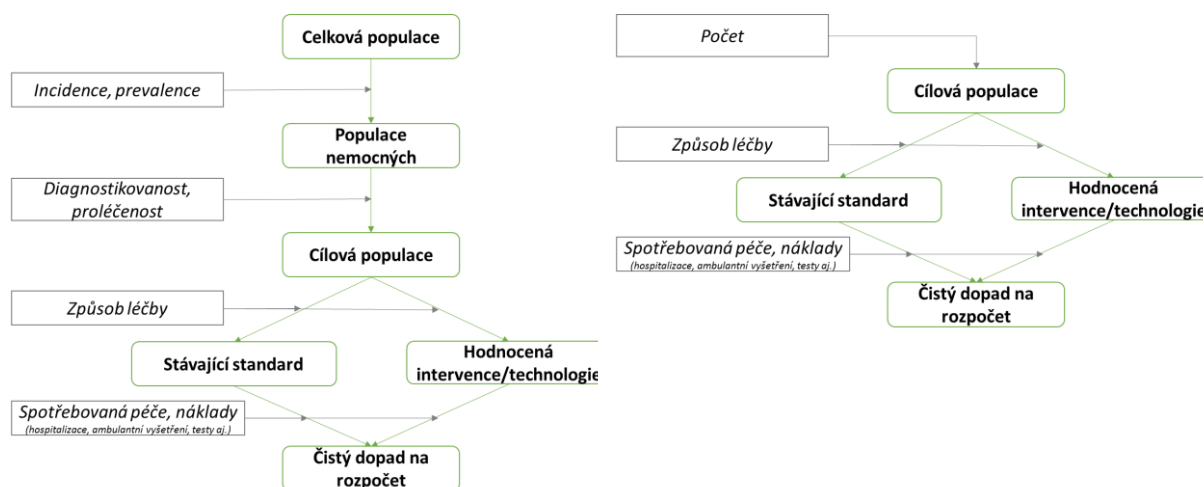
Pro deterministickou analýzu senzitivity, resp. analýzu scénářů, platí stejná doporučení, jaká byla uvedena v rámci analýzy nákladové efektivity (viz kapitola 13).

10 TRANSPARENTNOST

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

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

11 PŘÍLOHA



Obrázek 11-1 Schematické znázornění analýzy dopadu na rozpočet (vlevo: top-down přístup, vpravo: bottom-up přístup).

Tabulka 11-1 Příklad prezentace výsledků analýzy dopadu na rozpočet

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

KAPITOLA III: ZDRAVOTNĚ-EKONOMICKÉ HODNOCENÍ V ŠIRŠÍM KONTEXTU

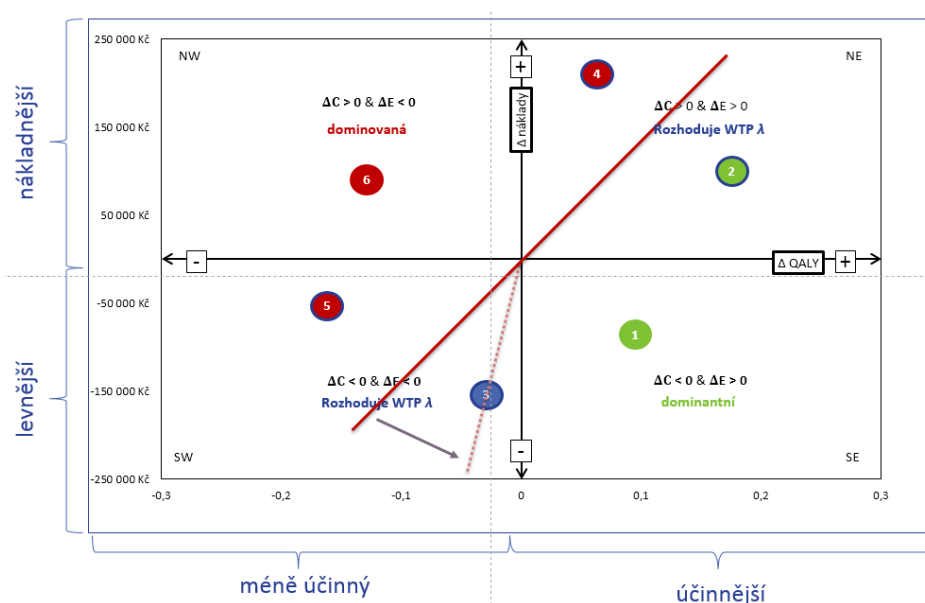
1 HRANICE OCHOTY PLATIT

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

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

Hranice ochoty platit se v inkrementálním cost-effectiveness plane zobrazuje přímkou protínající bod 0 a je označována λ .

Obrázek 1-1 Grafické zobrazení hranice ochoty platit na inkrementální cost-effectiveness plane



Bylo popsáno několik metod, jak stanovit hranici ochoty platit v různých časech a zemích. Jednou z možností je analyzovat minulé doporučení/rozhodnutí na základě jednoznačné metodiky a z kladných či negativních závěrů vysledovat hranici. Tento způsob byl aplikován na hodnocení NICE a výsledkem bylo rozmezí £25 000 až £35 000. Pod dolní hranicí je vysoká pravděpodobnost přijetí dané technologie do systému hrazené péče a nad horní hranicí pravděpodobnost přijetí klesá. Tyto hranice bývají označovány jako λ_1 a λ_2 . Metodu dvou hranic ochoty platit uplatňuje například legislativa na Slovensku. Velmi běžné je stanovení hranice ochoty platit podle výše hrubého domácího produktu (HDP) na jednoho obyvatele. Tuto **metodiku doporučenou WHO**

aplikuje v současnosti mnoho zemí střední a východní Evropy včetně České republiky. Určení hranice ochoty platit dle HDP má oproti fixní hranici ochoty platit několik výhod. Primárně nominální HDP, od kterého je λ odvozena, v sobě zahrnuje i obecný nárůst cenové hladiny (inflaci), tedy i cen nových zdravotních technologií; druhou výhodou je vtělení ekonomické kondice dané země do rozhodovacího procesu, kdy při zlepšující se hospodářské situaci se zvyšuje i hranice ochoty platit, a naopak při stagnaci stagnuje i hranice ochoty platit.

2 DALŠÍ KRITÉRIA PŘI VYHODNOCENÍ VÝSLEDKŮ ZDRAVOTNĚ-EKONOMICKÝCH ANALÝZ

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

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

Jedním z řešení, které umožňuje vtělit ostatní kritéria do analýzy nákladové efektivity nad rámec běžné analýzy, a tedy i do rozhodovacího procesu o nových technologiích, je tzv. Value-Based Pricing (VBP). Ve zkratce, VBP nepracuje s fixní hranicí ochoty platit, která je například odvozena od HDP, ale s flexibilní hranicí ochoty platit, která je závislá na předem definovaných kritériích nad rámec CUA/CEA. Například s rostoucí vzácností daného onemocnění, nenaplněnou potřebou léčby nebo možností úplného vyléčení daného onemocnění roste i hranice ochoty platit dané technologie. Naopak, pokud je onemocnění dnes již úspěšně léčené, je hranice ochoty platit za tuto intervenci nižší. Podobný systém je dnes velmi dobře etablován například ve Švédsku, Belgii nebo Nizozemsku. Rovněž v Anglii, Walesu a Skotsku je dnes vlastně aplikován princip, ve kterém se určuje výše hranice ochoty platit podle dalších kritérií. NICE má dva systémy výjimky z klasického hodnocení – pro onkologické léky (end-of life treatments) a pro nákladné technologie u vzácných onemocnění (highly specialized technologies). Podobně skotská HTA agentura zavedla tzv. druhý stupeň hodnocení po klasickém HTA – systém PACE (PATient and Clinician Engagement).

Hodnocení ostatních kritérií je vhodné použít především v situacích, kdy **není možné provést relevantní analýzu nákladové efektivity**, a to například u vzácných či vysoce vzácných onemocnění, u kterých nejsou dostupná data o tvrdých hodnocených ukazatelích (outcomes), jako jsou kvalita života, mortalita pacientů aj., nebo v situacích, kdy není dostatečně dobře prozkoumán nebo není zjistitelný vztah mezi zástupnými klinickými parametry a tvrdými outcomes. Zároveň by ale tyto parametry měly být pevnou součástí každého hodnocení zdravotních technologií a postupů.

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

nákladů a přínosů srovnatelný s jinými terapeutickými postupy hrazenými z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Tento výsledek či srovnání nemůže MCDA z definice rozhodovateli o úhradě nabídnout.

2.1 Vzácnost onemocnění

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

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

Naopak, vzácnost onemocnění se často může projevit právě v analýze dopadu na rozpočet, který je vlivem malého počtu pacientů snížen. V tomto ohledu ale hrají zásadně roli i samotné náklady na danou terapii.

2.2 Nenaplněná potřeba léčby

Nenaplněná potřeba léčby je definovaná jako dosavadní neexistence adekvátní alternativní terapie (z důvodu nedostatečné účinnosti stávajících alternativ nebo jejich limitací na úrovni výskytu zásadních NÚ a snížení QoL) daného onemocnění, které zásadně ovlivňuje QoL pacientů, nebo zdraví na populační úrovni. Nenaplněná potřeba by měla být částečně zahrnuta ve výsledcích analýzy nákladové efektivity (ICER), kde existuje vyšší léčebný potenciál, a tedy i zisk QALY, pozn.: malý zisk QALY u jednotlivce se však může projevit až na populační úrovni. Je ovšem zřejmé, že potřeba léčby je výrazně vyšší právě v oblastech, kde žádná účinná a kauzální terapie neexistuje, než v oblastech, kde se již onemocnění účinně léčí.

2.3 Sociální důsledky onemocnění a dopad na rodinu a pečovatele

Jak již v těchto doporučených postupech opakovaně zaznělo, ČFES doporučuje při tvorbě analýzy nákladové efektivity a dopadu na rozpočet používat celospolečenskou perspektivu nákladů (kapitola 9 u analýz nákladové efektivity nebo kapitola 7 u BIA) nebo i přínosů (kapitola 8.4), která v sobě již zahrnuje ekonomickou kvantifikaci, i sociálních důsledků onemocnění a dopad na pacientovo okolí. Dosud celospolečenskou perspektivu akceptuje jen menší počet lékových agentur, i když jejich počet vzrůstá (např. švédský TLV či norský Legemiddelverket) a hodnocení sociálních dopadů bývá často součástí rozšířeného HTA hodnocení ve speciálních případech (např. léky na vzácná onemocnění).

Sociální důsledky se neprojevují pouze ve zvýšených nepřímých nákladech, ale v určitých případech může nastat i významné snížení kvality života rodiny a pečovatelů o pacienta s určitým typem onemocnění (např. dětské pacienti, pacienti s onemocněním, které způsobuje významnou disabilitu).

U rodiny a pečovatelů se vlivem nedostatečné léčby mohou rozvinout jiné zdravotní obtíže (např. deprese, sociální vyloučení). V relevantních případech by disutilita pečovatelů měla být započítána i v analýzách s perspektivou plátce zdravotní péče, tj. nejen při celospolečenské perspektivě. Tato problematika je diskutována výše v kapitole 8.4.

Pokud analýza zahrnuje sociální důsledky onemocnění, je nutné se vyvarovat zkreslení z důvodu dvojího započítávání. Například v případě, že na období, kdy je pacient v invalidním důchodu, na nemocenské atp., není pohlíženo jako na absenteismus, měly by být s tím spojené sociální platby zobrazeny odděleně od nákladů souvisejících se ztrátou produktivity, aby nedošlo k míšení perspektiv.

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

2.4 Další kritéria

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

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

ISPOR publikoval v roce 2018 výsledky své Special Task Force pro stanovení hodnoty (value), tzv. value assessment framework, a mezi vícerozměrné posouzení hodnoty zařadil vedle QALY a nákladů také produktivitu, adherenci k léčbě, snížení nejistoty, závažnost onemocnění, hodnotu víry v uzdravení, rovnoprávný přístup k léčbě, ovlivnění strachu z nákazy, hodnotu vědeckého pokroku a hodnotu pro plátce zdravotní péče.

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

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

KAPITOLA IV: VYBRANÉ LITERÁRNÍ ZDROJE

Obecné principy a metodiky:

Weinstein MC, O'Brien B, Hornberger J, et al. Principles of Good Practice for Decision Analytic Modeling in Health-Care Evaluation: Report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices—Modeling Studies. *Value Health* 2003; 6(1): 9-17.

Caro JJ, Briggs AH, Siebert U, et al. Modeling Good Research Practices—Overview: A Report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-1. *Value Health* 2012; 15: 796-803.

Drummond M, Barbieri M, Cook J, et al. Transferability of Economic Evaluations Across Jurisdictions: ISPOR Good Research Practices Task Force Report. *Value in Health* 2009; 12(4): 409-418.

Hay JW, Smeeding J, Carroll NV, Drummond M, et al. Good Research Practices for Measuring Drug Costs in Cost Effectiveness Analyses: Issues and Recommendations: The ISPOR Drug Cost Task Force Report—Part I. *Value Health* 2010; 13(1): 3-7.

Briggs A, Sculpher M, Claxton K. Decision Modelling for Health Economic Evaluation. Oxford University Press, 17 August 2006. ISBN: 978-0-19-852662-9.

Karnon J, Stahl J, Brennan A, et al. Modeling using Discrete Event Simulation: A Report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-4. *Value Health* 2012; 15: 821-827.

Pitman R, Fisman D, Zaric GS, et al. Dynamic Transmission Modeling: A Report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-5. *Value Health* 2012; 15: 828-834.

Ethgen O, Standaert B. Population - versus Cohort-Based Modelling Approaches. *Pharmacoeconomics* 2012; 30(3): 171-181.

Kanavos P, Nicod E, van den Aardweg S and Pomedli S. The impact of health technology assessments: an international comparison. *EuroObserver* 2010; 12(4): 1-19.

Paris V, Belloni A. Value in Pharmaceutical Pricing, OECD Health Working Papers. OECD Publishing 2013; No. 63. ISSN :1815-2015 (online) DOI :10.1787/18152015, staženo –září 2014: <http://dx.doi.org/10.1787/5k43jc9v6knx-en>

Tappenden P, Chilcott J, Ward S, et al. Methodological issues in the economic analysis of cancer treatments. *Eur J Cancer* 2006; 42(17): 2867-2875.

Kigozi J, et al. Estimating productivity costs using the friction cost approach in practice: a systematic review. *Eur J Health Economics* 2016; 17: 31-44.

Mauskopf JA, Augustovski F, et al. Principles of good practice for budget impact analysis II: Report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices – Budget Impact Analysis. *Value Health* 2014; 17: 5-14).

Barnieh L., et al. A Synthesis of Drug Reimbursement Decision-Making Processes in Organisation for Economic Co-operation and Development Countries. *Value Health* 2014; 17: 98-108.

Svensson M, et al. Reimbursement Decisions for Pharmaceuticals in Sweden: The Impact of Disease Severity and Cost Effectiveness. *Pharmacoeconomics* 2015; 33: 1229-1236.

Goring S, Taylor A, Müller K, et al. Characteristics of non-randomised studies using comparisons with external controls submitted for regulatory approval in the USA and Europe: a systematic review. *BMJ Open* 2019;9:e024895.

Hatswell AJ, Baio G, Berlin JA, et al. Regulatory approval of pharmaceuticals without a randomised controlled study: analysis of EMA and FDA approvals 1999–2014. *BMJ Open* 2016;6:e011666.

Rouse B, Chaimani A, Li T. Network meta-analysis: an introduction for clinicians. *Intern Emerg Med* 2017; 12(1): 103-111.

Centre for Health Technology Evaluation, National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Exploring the assessment and appraisal of regenerative medicines and cell therapy products. 2016

Jönsson B, Hampson G, Michaels J, et al. Advanced therapy medicinal products and health technology assessment principles and practices for value-based and sustainable healthcare. *Eur J Health Economics* 2019; 20: 427-438.

Florio M, Sirtori E. The social cost of capital: recent estimates for the EU countries. Available at SSRN 2723379, 2013.

Treasury, Her Majesty's. The Green Book: Central government guidance on appraisal and evaluation. London: HM Treasury, 2018.

Lakdawalla DN, Doshi JA, Garrison LP, Phelps CE, Basu A, Danzon PM. Defining Elements of Value in Health Care—A Health Economics Approach: An ISPOR Special Task Force Report [3]. *Value in Health*. 2018;21(2):131-139.

Specifické postupy a zdroje konkrétních přístupů práce s daty a interpretací v rámci HE analýz:

Roberts M, Russell LB, Paltiel AD, et al. Conceptualizing a Model: A Report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-2. *Value Health* 2012; 15: 804-811.

Siebert U, Alagoz O, Bayoumi AM, et al. State-Transition Modeling: A Report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-3. *Value Health* 2012; 15: 812-820.

Elbasha EH, Dasbach EJ. Impact of vaccinating boys and men against HPV in the United States. *Vaccine* 2010; 28: 6858-6867.

Eddy DM, Hollingworth W, Caro JJ, et al. Model Transparency and Validation: A Report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-7. *Value Health* 2012; 15: 843-850.

Briggs AH, Weinstein MC, Fenwick E AL, et al. Model Parameter Estimation and Uncertainty: A Report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-6. *Value Health* 2012; 15: 835-842.

Connock M, Hyde C, Moore D. Cautions Regarding the Fitting and Interpretation of Survival Curves Examples from NICE Single Technology Appraisals of Drugs for Cancer. *Pharmacoeconomics* 2011; 29 (10): 827-837.

Fleurence RL, Hollenbeak CS. Rates and Probabilities in Economic Modelling Transformation, Translation and Appropriate Application. *Pharmacoeconomics* 2007; 25 (1): 3-6.

N. Latimer (2013), NICE DSU, Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials – extrapolation with patient-level data, dostupné online na: <http://www.nicedsu.org.uk/NICE%20DSU%20TSD%20Survival%20analysis.updated%20March%202013.v2.pdf>.

Lunny C, Brennan SE, McDonald S, McKenzie JE. Toward a comprehensive evidence map of overview of systematic review methods: paper 1-purpose, eligibility, search and data extraction. *Syst Rev* 2017; 6(1): 231

Lunny C, Brennan SE, McDonald S, McKenzie JE. Toward a comprehensive evidence map of overview of systematic review methods: Paper 2 - Risk of bias assessment; Synthesis, presentation and summary of the findings; And assessment of the certainty of the evidence. *Syst Rev* 2018; 7(1): 159.

Ter Veer E, van Oijen MGH, van Laarhoven HWM. The Use of (Network) Meta-Analysis in Clinical Oncology. *Front Oncol* 2019; 9: 822.

Salanti G, Del Giovane C, Chaimani A, Caldwell DM, Higgins JPT. Evaluating the Quality of Evidence from a Network Meta-Analysis. *PLoS ONE* 2014; 9(7): e99682.

Hutton B, Salanti G, Caldwell DM, et al. The PRISMA Extension Statement for Reporting of Systematic Reviews Incorporating Network Meta-analyses of Health Care Interventions: Checklist and Explanations. *Ann Intern Med* 2015; 162: 777-784.

Knol MJ, Pestman WR, Grobbee DE. The (mis)use of overlap of confidence intervals to assess effect modification. *Eur J Epidemiol* 2011; 26(4): 253-254.

Gravelle H, Smith D. Discounting for health effects in cost-benefit and cost-effectiveness analysis. *Health Economics* 2001; 10: 587-599.