

ČFES PRACOVNÍ SKUPINA PRO HODNOCENÍ VAKCÍN METODAMI HTA

Září 2023

Autorský tým:

Tomáš Doležal, Jiří Klimeš, Tomáš Mlčoch, Gabriela Volfová, Jan Tužil, Aleš Tichopád, Jolana Kubátová, Luboš Losenický, Jana Skoupá, Martin Kolek, Martina Mazalová, Aneta Schimmerová, Robert Chlád, Aleš Kmínek, Tomáš Spousta, Kateřina Novotná, Denisa Kubešová, Michaela Tauchmanová, Barbora Decker, Kateřina Chadimová, Lukáš Písek, Jakub Zadák



Obsah

PREAMBULE	4
Úvod a cíl práce	4
Základní výstupy z projektu	4
Metodické odlišnosti vs. standardní léčiva (Kapitola 1).....	4
Mezinárodní aplikace HTA (Kapitola 2).....	5
Zdroje a dostupnost dat (Kapitola 3)	5
KAPITOLA 1: METODICKÉ ODLIŠNOSTI VE SROVNÁNÍ SE STANDARDNÍMI LÉČIVY	6
Úvod a cíle	6
Jak pracovat s tímto dokumentem a jeho využití.....	6
Výsledky: vyhodnocení zkoumaných parametrů ze systematického review literatury	7
Metody zařazených publikací	7
Seznam publikací z review	7
Vyhodnocení zkoumaných parametrů.....	8
Reference.....	15
Příloha 1: Systematické review literatury	17
Příloha 2: WHO guide for standardization of economic evaluations of immunization programmes (edition II, October 2019) (1).....	19
Jaký typ ekonomické analýzy zvolit?.....	19
Perspektiva	20
Časový horizont	20
Náklady	20
Přínosy	20
Typ farmakoekonomického modelu	21
Diskontace	23
Analýza senzitivity	23
Rozhodovací proces.....	23
KAPITOLA 2: MEZINÁRODNÍ APLIKACE HTA V HODNOCENÍ VAKCÍN	29
Úvod a cíle	29
Jak pracovat s tímto dokumentem a jeho využití.....	29
Výsledky: vyhodnocení zkoumaných parametrů z analýzy guidelines	31
Vyhodnocení zkoumaných parametrů.....	31
Příloha 1: Reference	34

Kapitola 3: ZDROJE DAT Z REÁLNÉ KLINICKÉ PRAXE A JEJICH VYUŽITÍ PRO ZDRAVOTNĚ EKONOMICKÉ ANALÝZY U PREVENTIVNÍCH VAKCINAČNÍCH PROGRAMŮ V ČESKÉ REPUBLICE	36
EXECUTIVE SUMMARY.....	36
Potřebná data pro HTA vakcín, jejich přenositelnost a nutnost lokalizace	37
Úvod do problematiky	37
Popis a dostupnost dat v ČR	38
Dostupnost dat pro zdravotně-ekonomická hodnocení v ČR	39
Datové zdroje spravované Ústavem zdravotnických informací a statistiky (ÚZIS)	39
Informační systém infekční nemoci (ISIN)	42
Datová struktura pro HTA vakcín: Příklad PNEUMOKOK	42
Analýza nákladové efektivity	42
Analýza dopadu na rozpočet	44
Reference.....	46

PREAMBULE

Úvod a cíl práce

Vakcíny, přestože jsou povinně registrovány centralizovanou procedurou Evropské lékové agentury EMA a pohlíží se na ně v mnoha aspektech jako na léčivé přípravky, nejsou v ČR cenově a úhradově regulovány částí šestou zákona 48/1997 Sb. Neprochází proto systematickým hodnocením účinnosti, bezpečnosti, nákladové efektivity a dopadu na rozpočet podle metodických standardů Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SUKLu). Každý nový typ vakcíny musí být legislativním procesem začleněn individuálně do zákona o veřejném zdravotním pojištění, přičemž pro tento proces nejsou definována žádná odborná a procesní pravidla.

Ministerstvo zdravotnictví se začátkem roku 2023 rozhodlo pro hodnocení nových polyvalentních vakcín proti pneumokokovým infekcím zahájit pilotní proces, který napodobuje medicínsko-ekonomické hodnocení léčivých přípravků pod odborným hodnocením SUKLu za použití současných metodik. Vystala tak potřeba zjistit, zda je existující metodický rámec pro ambulantní léky dle části šesté pro vakcíny vhodný a připravený.

Cílem pracovní skupiny ČFES bylo vytvořit dokument, který by dovozoval a případně pro specifickou skupinu vakcín doplňoval základní Doporučené postupy pro zdravotně-ekonomická hodnocení v ČR z roku 2020 (<https://farmakoekonomika.cz/2020-doporucene-postupy-pro-zdravotne-ekonomicka-hodnoceni-v-cr-ceska-spolecnost-pro-farmakoekonomiku-a-hodnoceni-zdravotnickych-technologii-cfes/index.htm>).

ČFES pro tento účel ustanovila pracovní skupinu, která si položila tři základní otázky:

1. Existují metodické odlišnosti v HTA hodnocení standardním léčivých přípravků a vakcín?
2. Jak je v současnosti aplikováno HTA v jiných zemích našeho kulturního okruhu (Evropa, země standardně používající HTA)?
3. Je v ČR pro kvalitní hodnocení metodami HTA dostatek dat?

K prvním dvěma okruhům ČFES přistoupila prostřednictvím systematické literární rešerše a následné analýzy a deskripce nalezených zdrojů. Třetí problematika byla vedle obecné části ilustrována právě na příkladu hodnocení vakcín proti pneumokokům.

Základní výstupy z projektu

Metodické odlišnosti vs. standardní léčiva (Kapitola 1)

Detailní analýzou 23 relevantních zdrojů (indexovaných publikací) v celkem 11 kategoriích skupina došla k závěru, že ve většině případů lze aplikovat již existující metodická doporučení. Specifika hodnocení vakcín lze charakterizovat následovně: (1) pro hodnocení je upřednostňována celospolečenská perspektiva zachycující všechny populační přínosy a náklady vakcinačních programů, (2) použití dostatečně dlouhého časového horizontu pro zachycení všech dopadů vakcinace, (3) zahrnutí i nevakcinované populace, která může mít z vakcinace benefit, (4) preference vyjádření přínosů v parametru QALY, (5) zvážena by měla být vyšší diskontace nákladů než přínosů s ohledem na úvodní jednorázové náklady vakcinace a naopak dlouhodobé přínosy vakcinace směrem do budoucnosti a (6) není standardně uplatňována fixní hranice ochoty platit. V neposlední řadě se metodické publikace

shodují, že (7) by měly být použity tzv. dynamické modely pro odhad nákladů a přínosů (deterministické či stochastické).

Mezinárodní aplikace HTA (Kapitola 2)

Pracovní skupina našla a analyzovala doporučené postupy pro HTA ze 12 zemí (Francie, Německo, Nizozemsko, Španělsko, Belgie, Rakousko, Irsko, Velká Británie, Spojené státy, Austrálie, Kanada, Čína). V některých státech (například Belgie, Nizozemsko) jsou pro vakcíny uplatňovány stejné guidelines jako pro jiné zdravotní technologie, v jiných (např. Španělsko, Velká Británie, Kanada) jsou guidelines pro hodnocení vakcín odlišné od postupů pro hodnocení jiných technologií (například léčivých přípravků). Guidelines jsou v kapitole 2 souhrnně popsány s ohledem na doporučení v 11 kategoriích podobně jako metodická literatura v kapitole 1. Tato kapitola se dotýká také postavení klinicko-ekonomického hodnocení v celém procesu posuzování a zařazování vakcinačních programů do péče hrazené ze solidárního veřejného zdravotního pojištění. Ve většině systémů, ze kterých se podařilo získat popis, je toto hodnocení zásadním podkladem pro jednání národních komisí složených ze zástupců ministerstev, zdravotních pojišťoven a odborných společností, které nakonec vydávají závazná doporučení.

Zdroje a dostupnost dat (Kapitola 3)

Pracovní skupina došla v tomto bodě k očekávatelnému závěru, že dostupnost národních dat z oblasti epidemiologie (prevalence/incidence případů vyvolaných příslušným infekčním agens) je společně s daty o frekvenci a intenzitě čerpání zdravotních služeb s jejich jednotkovými náklady nezbytnou podmínkou k provedení kvalitní HTA analýzy. Česká republika disponuje informačními systémy, které mohou být zdrojem těchto dat (např. Informační systém infekčních nemocí, Národní registr hospitalizovaných, Národní registr zemřelých, Národní registr hrazených zdravotních služeb). Bohužel case study HTA pro nové pneumokokové vakcíny ukázala, že většina těchto dat není pro účely provedení HTA analýzy (zejména lokalizace globálních CEA modelů a vytvoření národní BIA) dostupná a je nutno je nahrazovat publikovanými daty ze zahraničí, případně kvalifikovanými odhady z expertních panelů. Tyto zdroje dat jsou však vždy v hierarchii evidence níže než kvalitní lokální epidemiologická data. Vzhledem k tomu, že aktuální nedostupnost dat je pro HTA limitující, vznáší pracovní skupina apel na to, aby byla data systematicky sbírána a poskytována pro účely hodnocení.

KAPITOLA 1: METODICKÉ ODLIŠNOSTI VE SROVNÁNÍ SE STANDARDNÍMI LÉČIVY

Úvod a cíle

Cílem předkládané práce byla analýza relevantních parametrů farmakoekonomických analýz, kterými se vakcíny odlišují od standardních léčivých přípravků a jiných technologií, a to na základě publikované (tj. indexované) literatury.

S ohledem na výše uvedený cíl bylo nutné provést nejdříve systematické review literatury (SLR) HTA vakcín a následně v publikacích cíleně vyhledat jednotlivé parametry zájmu, které bylo nutné taktéž identifikovat.

SLR tedy mělo za cíl vyhledat všechny relevantní indexované recenzované publikace věnující se specifickým HTA vakcín s akcentem na analýzu nákladové efektivity. Provedené SLR je detailně popsáno v Příloze 1 tohoto dokumentu. Celkem bylo identifikováno 277 záznamů v NCBI a dále 212 záznamů v časopise Value in Health. Z tohoto počtu bylo identifikováno celkem 54 publikací jako relevantních, po dalším zkoumání bylo celkově zahrnuto do review 23 publikací.

Paralelně bylo nutné identifikovat parametry zájmu, které budou z relevantních publikací extrahovány a dále zkoumány. Byly zkoumány 4 parametry týkající se charakteru samotných publikací (metody, zahrnuté studie v případě, že se jednalo o review, cíl autorů, výsledky a závěry). Poté bylo zkoumáno celkem 11 parametrů, které byly identifikovány jako relevantní směrem k HTA vakcín a analýzám nákladové efektivity: perspektiva analýzy, časový horizont, diskontace, cílová populace, metodologie (tj. především typ modelu nákladové efektivity), jaké zahrnout outcomes, jaké zahrnout náklady, analýza nejistot (uncertainty analysis), rozhodovací proces (decision making, např. MCDA aj.), hranice ochoty platit (WTP), ostatní relevantní.

Je třeba zdůraznit, že v rámci literárního review (tj. indexovaná literatura) byly identifikovány taktéž doporučené postupy WHO.⁽¹⁾ Tyto doporučené postupy mají mírně odlišnou strukturu než běžná publikovaná literatura (rozsah, rozhodovací flowcharty, hloubka zkoumané problematiky), a proto se autoři tohoto dokumentu rozhodli WHO guidelines popsat ve větším detailu samostatně do přílohy (viz Příloha 2 tohoto dokumentu).

Vyhodnocení jednotlivých parametrů je provedeno analýzou četností daných odpovědí. Výsledkem je také analýza samotných typů odpovědí (např. typ modelu dynamický, statický aj.).

Jak pracovat s tímto dokumentem a jeho využití

Jak bylo uvedeno výše, primárním cílem této práce bylo prozkoumání odlišností HTA u vakcín vs. ostatních léků/zdravotnických technologií a jak na ně nahlíží publikovaná literatura. Tento dokument tak nabízí především vyhodnocení jednotlivých zkoumaných parametrů. Například v případě diskontace je u běžných technologií (léků) zpravidla doporučována v Česku diskontace 3 %. V případě vakcín, kde jsou vysoké jednorázové náklady na počátku vakcinace (high upfront costs), lze uvažovat i o odlišné diskontaci, např. celkově nižší diskontaci nebo odlišné diskontaci pro náklady a přínosy (nižší diskontace pro přínosy, které jsou následně realizovány po celý časový horizont).

Vyhodnocení zkoumaných parametrů tak bude moci být využito při tvorbě přílohy k doporučeným postupům ČFES specificky pro HTA vakcín jako inspirace a vstup do diskuse.

Výsledky: vyhodnocení zkoumaných parametrů ze systematického review literatury

V rámci vyhodnocení jednotlivých zkoumaných parametrů bylo autory rozhodnuto, že v rámci popisu jednotlivých publikací budou popsány pouze metody zařazených článků a zařazené studie do review. Cíl studií a výsledky by znamenaly přílišnou granularitu a těžko by se hodnotily ve smyslu jednotlivých četností, neboť každá ze studií byla unikátní.

Následně bylo vyhodnoceno všech **11 zkoumaných parametrů zájmu**, tedy

- 1) perspektiva analýzy
- 2) časový horizont
- 3) diskontace
- 4) cílová populace
- 5) metodologie (tj. především typ modelu nákladové efektivity)
- 6) jaké zahrnout outcomes
- 7) jaké zahrnout náklady
- 8) analýza nejistot (uncertainty analysis),
- 9) rozhodovací proces (decision making, např. MCDA aj.)
- 10) hranice ochoty platit (WTP)
- 11) ostatní relevantní.

Metody zařazených publikací

Největší část zařazených publikací čítala systematická review literatury a review literatury (n=6).(2–7) Druhou nejvýznamnější metodou článků byly expertní panely (n=4).(8–11) Celkem tři publikace využívaly kombinaci těchto přístupů, tedy iniciální review literatury s následným expertním panelem.(12–14) Ostatní zařazené publikace se týkaly cost-utility/cost-benefit analýz, přehledu a popisu farmakoekonomických modelů nebo se jednalo o doporučené postupy/komentáře či tyto publikace nebyly relevantní.

Název	n (N=23)
Systematické review literatury/review literatury	6
Expertní panely	4
Systematické review literatury/review literatury → expert panel	3
Cost-utility/cost-benefit analysis	2
Přehled a popis modelů	2
Ostatní	2
Komentář/názor	2
Doporučené postupy	2

Seznam publikací z review

Search	Publication	Reference
pubmed	Annemans (2021)	(8)
	Beck (2022)	(14)
	Bell (2021)	(12)
	Bloom (2015)	(7)
	Bothwright (2021)	(15)
	Gilbert (2014)	(16)
	Heath(2017)	(6)

	Jit (2016)	(17)
	Kim and Goldie (2008)	(18)
	Mauskopf (2012)	(5)
	Mauskopf (2018)	(19)
	Mauskopf (2021)	(20)
	Nymark (2017)	(4)
	Park (2018)	(21)
	Postma (2022)	(10)
	Richardson (2018)	(9)
	Stawasz (2020)	(2)
	Ultsch (2016)	(13)
	Walker (2010) --> WHO update 2019	(1)
VIH	Luyten (2021)	(22)
	Sandmann (2021)	(23)
	Sim (2019)	(3)
Pearl grow	Jit (2015)	(11)
companion	Pitman (2012)*	(24)

*zmíněna v rámci extrakce údajů, nezařazena do review

Vyhodnocení zkoumaných parametrů

1 Perspektiva

V případě perspektivy analýzy nákladové efektivity existuje celá řada přístupů, které však kopírují literaturu i u ostatních zdravotnických technologií (léků), kdy taktéž existuje celá řada přístupů napříč jednotlivými zeměmi využívajícími HTA. Nejčastěji byla doporučována perspektiva širší než plátců zdravotní péče, která dále může být rozdělena na i) celospolečenskou včetně kvality života pečovatелů (8,17), ii) celospolečenskou perspektivu (1,13) a iii) kvalita života pečovatелů a zahrnutí produktivity pacienta i pečovatele (12,14). Ostatní publikace doporučovaly perspektivu plátce i celospolečenskou, plátce, být v souladu s národními guidelines a u ostatních studií tento bod nebyl relevantní.

Název	n (N=23*)
Perspektiva širší než plátců	7
<i>Z toho: celospolečenská včetně kvality života pečovatелů</i>	2
<i>Celospolečenská perspektiva</i>	3**
<i>Kvalita života pečovatелů, produktivita pacienta i pečovatele</i>	2
Plátců a celospolečenská perspektiva	1
Plátců	1
Měla by odrážet národní guidelines (alternativně celospolečenská)	1**
Není relevantní/nebylo diskutováno nebo diskutováno jinak	14

*U jedné publikace explicitně uvedeno „pokud to neodporuje lokálním guidelines“. ** WHO guide - duplicitní.

2 Časový horizont

Časový horizont by měl být dostatečně dlouhý, aby byly zachyceny všechny změny v zahrnutých nákladech a přínosech (1,19). Dle Ultsch et al 2016 se uplatněný časový horizont odvíjí od použitého modelu.(13) V případě statického modelu je doporučen celoživotní horizont dané kohorty případně

specifický časový horizont, ve kterém se projevuje dané onemocnění. V rámci dynamických populačních modelů uvažujících celou populaci má časový horizont tři fáze (run-in phase, evaluation phase, steady-state phase), přičemž časový horizont by měl být tak dlouhý, aby bylo dosaženo steady-state fáze. Dle Nymark et al 2017 (4), kteří analyzovali modely CEA vakcinačních programů, se časové horizonty pohybovaly mezi 1 rokem až celoživotním, rovněž v závislosti na typu použitého modelu. Z analýzy vyplývá, že dynamické modely spíše uplatňují dlouhodobější časové horizonty na rozdíl od statických modelů. Sandmann 2021 hovoří o použití dlouhodobého časového horizontu a re-evaluaci po úspěšném snížení míry výskytu daného onemocnění.(23)

Název	n (N=23)
Dostatečně dlouhý na to, aby byly zachyceny všechny relevantní přínosy a náklady	4
Časový horizont v závislosti na typu modelu	3
Dlouhodobý časový horizont a reevaluace po snížení míry výskytu	1
Není relevantní/nebylo diskutováno	15

3 Diskontace

Autoři diskutující problematiku diskontace se shodují, že diskontace má významný vliv na odhad přínosu hodnocené intervence. Mauskopf et al 2018 doporučují diskontaci, která se uplatňuje pro ostatní intervence v dané zemi.(19) V analýze senzitivity je doporučeno otestovat odlišné diskontace pro přínosy a náklady, nižší diskontaci při použití časového horizontu delšího než 30 let a žádnou diskontaci. Použití odlišné diskontace pro přínosy a náklady v delším časovém horizontu (20+ let) je doporučeno i autory Ultsch et al 2016.(13) Rovněž uvádí, že by v případě delšího časového horizontu neměla být uplatněna konstantní diskontace. Další výzkum je doporučen pro tzv. time-shifted discounting. Vzhledem k velkému vlivu na výsledky by měla být diskontace důkladně otestována v analýze senzitivity. WHO doporučuje uplatnění míry diskontace v dané zemi. Pokud tyto nejsou k dispozici, doporučuje provedení dvou analýz – 1) diskontace 3 % pro náklady a 0 % pro přínosy; 2) 3 % diskontace nákladů i přínosů. V rámci analýz zahrnutých do literárního review byla použita diskontace 3.5 % pro přínosy i náklady (8,21).

Název	n (N=23)
Stejná diskontace jako u ostatních intervencí	1
Odlišná diskontace pro přínosy a náklady	1
Optimální provedení tří analýz: Dle národních guidelines (jako ostatní intervence) a (i) 3% náklady; 0% přínosy (ii) 3% náklady i přínosy	1*
3.50 % pro přínosy a náklady	2
Obecný popis vlivu diskontace	2
Není relevantní/nebylo diskutováno	15

* WHO recommend schemes of (i) 3% and 0% discounting for consumption and health respectively in the base case, (ii) 3% discounting for both health and consumption

4 Cílová populace

Autoři se shodují, že přínosy očkování přesahují do celé populace a z očkování tedy těží nejen očkovaní ale i neočkovaní. Ekonomické hodnocení by tedy mělo zohlednit tzv. populační efekty a populační imunitu (herd effects a herd immunity). Autoři Bell et al 2021 vyzdvihují vliv na kvalitu

života pečovateli a na pracovní produktivitu pacientů a pečovateli. (12) Ultsch et al 2016 uvádí, že je vhodné použít tzv mixing data založená na průzkumu, pokud jsou k dispozici. (13) Doporučení WHO uvádí, že cílová populace by měla být především dobře popsána. V případě potřeby by měla být populace rozdělena na podskupiny a analýza provedena také pro tyto podskupiny.

Název	n (N=23)
Efekt na celou populaci/přesah účinku mimo cílenou populaci	9
Vakcinovaná populace	3
V závislosti na typu modelu/metodě	2
Stratifikace do podskupin (pokud relevantní)	1
Dobře popsána, podskupiny, analýza podskupin	1*
Není relevantní/nebylo diskutováno	7

*WHO guidelines.

5 Metody modelů nákladové efektivity

Statické modely mohou podhodnocovat vliv vakcín ve smyslu efektů související s přenosem infekčního onemocnění. (12) Deterministické nebo stochastické dynamické modely přenosu byly navrženy či doporučeny v 9/23 publikacích. (1,4,8,13,16,17,19,20,22), žádný z autorů nedoporučoval jiný typ modelu. Modely by měly zohledňovat změny v populační dynamice onemocnění při zavedení očkovacího programu buď primárně, nebo jako analýzu citlivosti (včetně kolektivní/stádní imunity, výměny sérotypů a změn ve věkovém rozložení případů v čase). Použití stochastického modelu by mělo být zdůvodněno (13). K dispozici je globálně uznávaný doporučený postup pro výběr modelu a pokyny pro tvorbu modelu (1,13,24). Z hlediska bezpečnostního profilu je třeba zvážit dopad negativních účinků vakcíny, a to jak na individuální úrovni (tj. nežádoucí účinky), tak na úrovni populace. Případy onemocnění, kterým lze předcházet očkováním, a případy nežádoucích účinků jsou stejně relevantními výsledky (13).

Název	n (N=23)
Deterministické nebo stochastické dynamické modely	9
Není relevantní/nebylo diskutováno/guidelines	14

6 Outcomes/přínosy

U očkovacích programů se modelují různé výstupy (outcomes) a většina autorů se shoduje na tom, že by se měly zvažovat najednou. Nejčastěji uváděným primárním výsledným ukazatelem byly roky života v plném zdraví (QALY), které uvedlo 13/23 publikací (1–5,9,11–14,19,20,22), následovala ztracená léta života v důsledku nemoci (DALY), roky života (LY) a počty případů (4). Kromě zdravotních přínosů pro očkované jedince byly v publikacích popsány tyto výstupy: úspory přímých nákladů na léčbu, společenských zdravotních přínosů mimo očkované jedince (např. kolektivní imunita), nepřímých zdravotních a ekonomických přínosů pro pečovatele a rodinu/domácnost, zdravotních přínosů produktivity pro očkované jedince, společenských zdravotních přínosů mimo očkované jedince (např. vymýcení nemoci), ochrany před finančními riziky způsobenými očkováním, společenských zdravotních přínosů mimo očkované jedince (např. snížení antimikrobiální rezistence, posílení zdravotního systému, odolnost a bezpečnost, pohoda jednotlivce a rodiny/domácnosti, naplnění společenských preferencí, snížení uhlíkové stopy v důsledku prevence infekcí a nemocí, prevence ztráty volného času, politická stabilita, institucionální narušení, hodnota umožnění, vědecké

pokroky a objevy, potlačení reprodukčního čísla, hodnota reálné opce, makroekonomické zisky, společenská spravedlnost a etické zisky. (14,16,19) Někteří autoři navrhli, že výsledky (přínosy) lze uspořádat do čtyř skupin: internalizované zdravotní přínosy, externalizované zdravotní přínosy, internalizované nezdravotní přínosy a externalizované nezdravotní přínosy. (2). Jiní autoři je rozdělili do následujících kategorií: zátěž způsobená onemocněním, náklady na investici, dopad investice (počet odvrácených úmrtí, přírůstkový poměr nákladové efektivity, snížení zdravotních a socioekonomických nerovností) a další hlediska pro implementaci (kapacita zdravotního systému, prostředí pro financování vakcín). (3) BCA se upřednostňuje před CEA (7), protože umožňuje zohlednit různé zdravotní a nezdravotní výsledky a umožňuje integrovat zdravotní a nezdravotní intervence. V CUA by měl být zohledněn zisk QALY v důsledku přímé i nepřímé ochrany a ztráta QALY v důsledku nežádoucích účinků (22). Ve dvou publikacích bylo navrženo diferencované vážení "katastrofických" výsledků (17,20) tak, aby jejich relativní dopad byl umocněn.

Název	n (N=23) (více odpovědí)
QALYs	13 [†]
DALYs	2 [†]
Jiné/vícečetné	3*
Odlišná kategorizace/pohled na outcomes/přínosy	2
Benefit-cost analýza	1
QALY v širším pojetí	1**

* Savings in direct medical costs, societal health gains beyond vaccinated individuals (e.g. herd immunity), indirect health and economic gains for caregivers and family/household, health-related productivity gains for vaccinated individuals, societal health gains beyond vaccinated individuals (e.g. disease eradication), vaccine-attributable financial risk protection, societal health gains beyond vaccinated individuals (e.g. decrease in antimicrobial resistance, health system strengthening, resilience and security, peace of mind for the individual, and family/household, fulfilment of societal preferences, reduction in carbon footprint due to prevention of infection and disease, prevention of loss of leisure time, political stability, institutional disruptions, enablement value, scientific spillovers, reproduction number suppression, real option value, macroeconomic gains, social equity and ethical gains were published

** QALY gain due to both direct and indirect protection and QALY loss due to side effects should be accounted for.

[†] QALY a pokud nelze, tak DALY.

7 Náklady

Společenskou perspektivu (5,7–9,12,13,17,19,20) pro náklady včetně dopadu na produktivitu pacientů, dopadu na produktivitu pečovatelských a makroekonomických dopadů navrhlo 9/23 publikací. Z přímých nákladů by náklady rozčleněné podle očkovacího programu měly zahrnovat náklady na pořízení vakcíny, její dodání, zavedení a údržbu chladicího řetězce, infrastrukturu programu a dosažení vysoké míry pokrytí. Měly by být uvedeny úspory z rozsahu (např. související s dodáním více vakcín při jedné návštěvě poskytovatele), míra znehodnocení vakcín (např. v důsledku selhání chladicího řetězce) a míra výskytu nežádoucích účinků souvisejících s očkováním pro danou kohortu nebo populaci ve zvoleném časovém horizontu. Náklady na srovnávací programy jiné než očkovací programy mohou zahrnovat náklady na infrastrukturu programu, jeho realizaci a zásobování (např. lůžkové sítě pro prevenci malárie). Náklady související s onemocněním mohou zahrnovat náklady na hospitalizaci, ambulantní návštěvy a dlouhodobé následky a také hodnotu ztráty produktivity pacientů a pečovatelských. (19)

Název	n (N=23)
-------	----------

Celospolečenská perspektiva	9
Záleží na zvolené perspektivě	1*
Není relevantní/nebylo diskutováno	13

*WHO guidelines.

8 Analýza senzitivity

Ve většině článků analýza senzitivity nebyla diskutována. Několik autorů aplikovalo metody analýzy senzitivity v praxi. Obecnými doporučeními pro analýzu senzitivity se zabývá pouze WHO (2019), Ultsch (2016) a Mauskopf (2018).(1,13,19) Autoři se shodují v nutnosti ošetřit metodickou nejistotu analýzou scénářů. Mauskopf (2018) dále preferuje zejména jednocestnou analýzu sensitivity (OWSA) (19), WHO (2019) a Ultsch (2016) se přiklání hlavně k pravděpodobnostní analýze sensitivity (PSA). (1,13)

Název	n (N=23)
OWSA a/nebo PSA a/nebo alternativní scénáře – obecná doporučení	3
OWSA a/nebo PSA a/nebo alternativní scénáře aplikováno na konkrétní případ	5
Není relevantní/nebylo diskutováno	15

OWSA = jednocestná analýza sensitivity, PSA = pravděpodobnostní analýza sensitivity.

9 Decision making

Nejčastěji zmiňovaným rozhodovacím kritériem je nákladová efektivita (potažmo hranice ochoty platit – WTP). Ultsch (2016) dále vyzdvihuje zohlednění celkového dopadu na rozpočet zdravotního systému.(13) Annemans (2021) zdůrazňuje nutnost zahrnutí rovnosti přístupu ke zdravotní péči a komunitní přínosy.(8) Botwright (2021) prezentuje novou metodu CAPACITI založenou na metodách vícekritériálního rozhodování.(15)

Název	n (N=23)
Nákladová efektivita, WTP	6
CAPACITI (nástroj vytvořený autory)	1
Equity issues, community benefits	1
Rozhodovací proces odlišný napříč jednotlivými zeměmi	1
Musí zohledňovat rozpočet zdravotního systému	1
Není relevantní/nebylo diskutováno	13

10 Hranice WTP pro vakcíny

Konkrétní hranici WTP (20 000, 30 000 £) aplikuje pouze Luyten (2021).(22) Dle Richardson (2018) není rozhodování v USA založeno na formálně stanovené hranici WTP.(9) Ultsch (2016), Mauskopf (2018) a Bell (2021) zmiňují hranici ochoty platit pouze v obecné rovině.(12,13,19)

Název	n (N=23)
Doporučena, použita konkrétní hranice	1
Diskutována v obecné rovině	3
Nedoporučena, nepoužívá se	1
Není relevantní/nebylo diskutováno	18

11 Ostatní relevantní

V případě, že autoři této práce během extrakce informací z publikace narazili na další skutečnosti, které považovali za důležité, ale které nespádaly do původně hledaných kategorií, zaznamenali je do kolonky „Ostatní relevantní“. Vzhledem k rozmanitosti publikací zahrnutých do rešerše a subjektivnímu vyhodnocení důležitosti byly do této kategorie zařazeny různorodé výstupy. Četnost je v tomto případě nejednoznačným parametrem, neboť autoři nebyli předem instruováni, jaké výstupy je třeba hledat a je tedy velmi pravděpodobné, že by četnost výskytu byla při opětovném zkoumání významně vyšší. Čtyři publikace zdůrazňovaly důležitost hodnocení vakcín v kontextu přesahu jejich vlivu do dalších sektorů (8,11,12,17). Důležitým aspektem v hodnocení vakcín je také jejich významný vliv na účinnost a nákladovou efektivitu dalších hodnocených (non-vaccine) intervencí (12,17). Tématem k zamyšlení je rovněž, jakým způsobem by měly být měřeny preference, neboť z dosavadních pozorování je zřejmé, že váhy, které připisuje společnost nežádoucím účinkům spojenými s vakcinací a účinnosti vakcíny u dětí významným způsobem ovlivňují výsledky analýz (22).

Název	
Zdůraznění vlivu vakcinace na další sektory – benefits, savings	4
Validace modelů (expertní, interní, externí)	1
Měření preferencí u vakcinace (významně odlišné váhy než u běžných léků)	1
Hodnocení vakcinace společně s jinými intervencemi	2
Problém s volbou komparátora a reevaluace	1

Reference

1. WHO guide for standardization of economic evaluations of immunization programmes, 2nd edition, 2019.
2. Stawasz A, Huang L, Kirby P, Bloom D. Health Technology Assessment for Vaccines Against Rare, Severe Infections: Properly Accounting for Serogroup B Meningococcal Vaccination's Full Social and Economic Benefits. *Front Public Health*. 2020;8:261.
3. Sim SY, Jit M, Constenla D, Peters DH, Hutubessy RCW. A Scoping Review of Investment Cases for Vaccines and Immunization Programs. *Value Health*. 2019 Aug;22(8):942–52.
4. Nymark LS, Sharma T, Miller A, Enemark U, Griffiths UK. Inclusion of the value of herd immunity in economic evaluations of vaccines. A systematic review of methods used. *Vaccine*. 2017 Dec;35(49):6828–41.
5. Mauskopf J, Talbird S, Standaert B. Categorization of methods used in cost–effectiveness analyses of vaccination programs based on outcomes from dynamic transmission models. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2012 Jun;12(3):357–71.
6. Heath A, Manolopoulou I, Baio G. A Review of Methods for Analysis of the Expected Value of Information. *Med Decis Mak Int J Soc Med Decis Mak*. 2017 Oct;37(7):747–58.
7. Bloom DE. Valuing vaccines: Deficiencies and remedies. *Vaccine*. 2015 Jun;33:B29–33.
8. Annemans L, Beutels P, Bloom DE, De Backer W, Ethgen O, Luyten J, et al. Economic Evaluation of Vaccines: Belgian Reflections on the Need for a Broader Perspective. *Value Health*. 2021 Jan;24(1):105–11.
9. Richardson JS, Messonnier ML, Prosser LA. Preferences for health economics presentations among vaccine policymakers and researchers. *Vaccine*. 2018 Oct;36(43):6416–23.
10. Postma M, Biundo E, Chicoye A, Devlin N, Mark Doherty T, Garcia-Ruiz AJ, et al. Capturing the value of vaccination within health technology assessment and health economics: Country analysis and priority value concepts. *Vaccine*. 2022 Jun;40(30):3999–4007.
11. Jit M, Hutubessy R, Png ME, Sundaram N, Audimulam J, Salim S, et al. The broader economic impact of vaccination: reviewing and appraising the strength of evidence. *BMC Med*. 2015 Dec;13(1):209.
12. Bell E, Neri M, Steuten L. Towards a Broader Assessment of Value in Vaccines: The BRAVE Way Forward. *Appl Health Econ Health Policy*. 2022 Jan;20(1):105–17.
13. Ultsch B, Damm O, Beutels P, Bilcke J, Brüggengjürgen B, Gerber-Grote A, et al. Methods for Health Economic Evaluation of Vaccines and Immunization Decision Frameworks: A Consensus Framework from a European Vaccine Economics Community. *PharmacoEconomics*. 2016 Mar;34(3):227–44.
14. Beck E, Biundo E, Devlin N, Doherty TM, Garcia-Ruiz AJ, Postma M, et al. Capturing the value of vaccination within health technology assessment and health economics: Literature review and novel conceptual framework. *Vaccine*. 2022 Jun;40(30):4008–16.
15. Botwright S, Giersing BK, Meltzer MI, Kahn AL, Jit M, El Omeiri N, et al. The CAPACITI Decision-Support Tool for National Immunization Programs. *Value Health*. 2021 Aug;24(8):1150–7.

16. Gilbert JA, Meyers LA, Galvani AP, Townsend JP. Probabilistic uncertainty analysis of epidemiological modeling to guide public health intervention policy. *Epidemics*. 2014 Mar;6:37–45.
17. Jit M, Hutubessy R. Methodological Challenges to Economic Evaluations of Vaccines: Is a Common Approach Still Possible? *Appl Health Econ Health Policy*. 2016 Jun;14(3):245–52.
18. Kim SY, Goldie SJ. Cost-Effectiveness Analyses of Vaccination Programmes: A Focused Review of Modelling Approaches. *PharmacoEconomics*. 2008;26(3):191–215.
19. Mauskopf J, Standaert B, Connolly MP, Culyer AJ, Garrison LP, Hutubessy R, et al. Economic Analysis of Vaccination Programs: An ISPOR Good Practices for Outcomes Research Task Force Report. *Value Health*. 2018 Oct;21(10):1133–49.
20. Mauskopf J, Masaquel C, Huang L. Evaluating Vaccination Programs That Prevent Diseases With Potentially Catastrophic Health Outcomes: How Can We Capture the Value of Risk Reduction? *Value Health*. 2021 Jan;24(1):86–90.
21. Park M, Jit M, Wu JT. Cost-benefit analysis of vaccination: a comparative analysis of eight approaches for valuing changes to mortality and morbidity risks. *BMC Med*. 2018 Dec;16(1):139.
22. Luyten J, Van Hoek AJ. Integrating Alternative Social Value Judgments Into Cost-Effectiveness Analysis of Vaccines: An Application to Varicella-Zoster Virus Vaccination. *Value Health*. 2021 Jan;24(1):41–9.
23. Sandmann F, Ramsay M, Edmunds WJ, Choi YH, Jit M. How to Prevent Vaccines Falling Victim to Their Own Success: Intertemporal Dependency of Incidence Levels on Indirect Effects in Economic Reevaluations. *Value Health*. 2021 Oct;24(10):1391–9.
24. Pitman R, Fisman D, Zaric GS, Postma M, Kretzschmar M, Edmunds J, et al. Dynamic transmission modeling: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force Working Group-5. *Med Decis Mak Int J Soc Med Decis Mak*. 2012;32(5):712–21.

Příloha 1: Systematické review literatury

Search terms in PubMed

Date of search	15/05/2023
Inception date restriction	None
String #1	("Health Policy/economics"[MeSH] OR "Technology Assessment, Biomedical"[Mesh] OR ("Cost-Benefit Analysis/economics"[Mesh] OR "Cost-Benefit Analysis/methods"[Mesh] OR "Cost-Benefit Analysis/standards"[Mesh])) AND ("Immunization Programs"[MeSH] OR "Vaccines"[MeSH])
Hits:	277
NCBI Filters:	None
Abstracts taken for further inspection based on screening of titles	Reviewer 1: 47 Reviewer 2: 47
Abstracts preselected	Reviewer 1: 24 Reviewer 2: 23 Total reconciliated: 30
Titles excluded with reasons	<ul style="list-style-type: none"> • 3 in Italian • 5 outdated • 1 other (specific population, country specific) • 1 (not vaccine specific)
Full-texts taken for inspection	20
Excluded after reading	1 (irrelevant)
Full-texts included to review	19

Searches in VIH journal

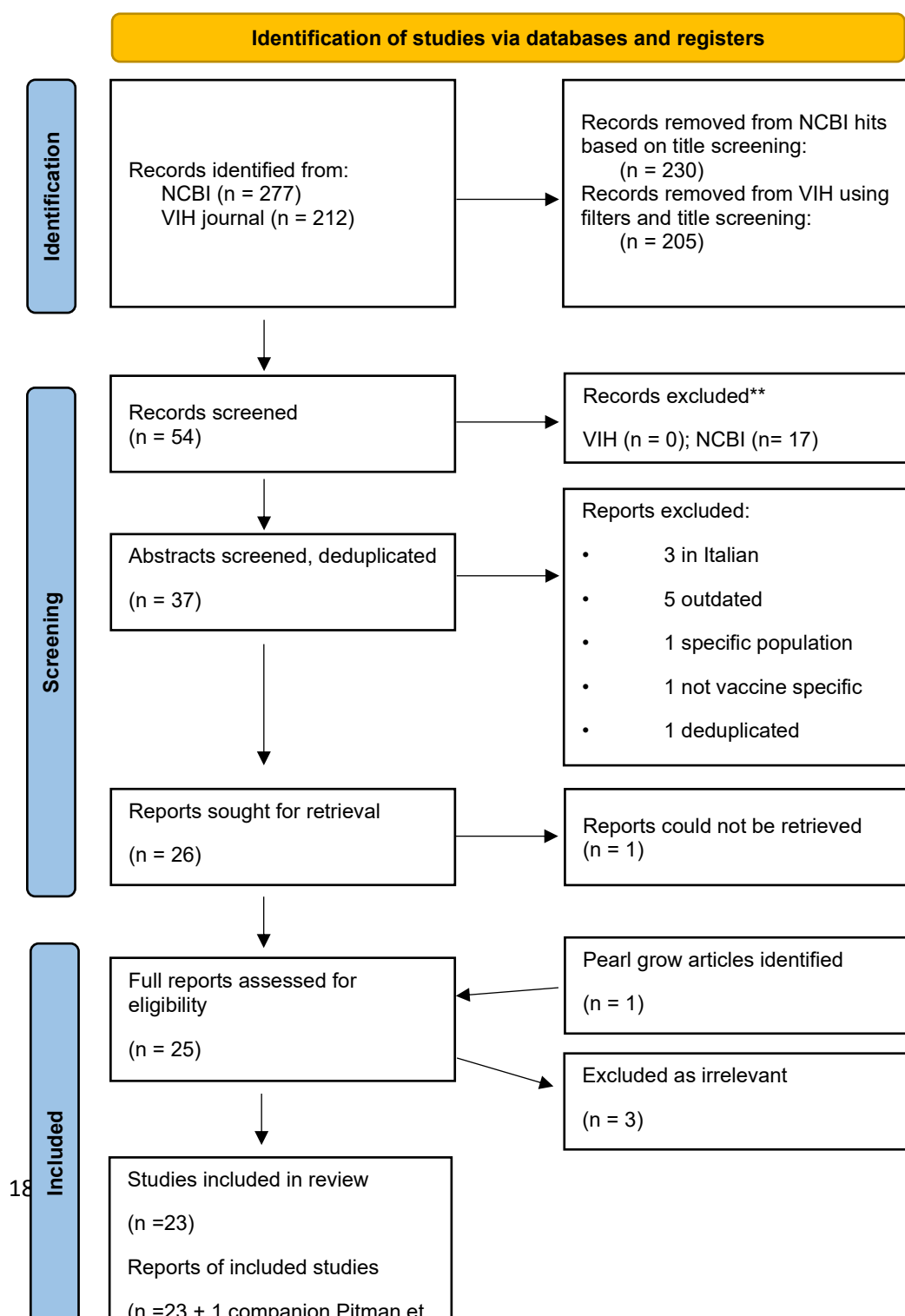
Date of search	06/05/2023
Inception date restriction	Last 5 years
String #1	Within article title "Vaccine" All content "guideline" OR "recommendation"
Hits:	212
VIH Filters:	"Research article", "Review article", "last 5 years"
Hits:	18
Titles excluded as irrelevant	11
Deduplicated with NCBI	1
Abstracts taken for further inspection	6
Full-texts taken for inspection	5(1 fulltext could not be downloaded)
Excluded after reading	2 (irrelevant)
Full-texts included to review	3

Pearl grow complementary

Articles identified	1
Full-texts included to review	1

Eligibility criteria:

- No particular indication
- No specific population
- Not country specific
- Publication in English language
- Indexed in the NCBI or VIH as full-text article or Guideline
- Published in the last 5 years (VIH only, no restriction for PubMed)



Příloha 2: WHO guide for standardization of economic evaluations of immunization programmes (edition II, October 2019) (1)

Dokument popisuje obecná doporučení pro ekonomická hodnocení vakcín.(1)

Jaký typ ekonomické analýzy zvolit?

Pokud nás zajímají pouze dopady na zdraví, finance a produktivitu, nejčastěji se používá cost-utility analysis. V některých případech může být vhodnější cost-benefit, cost-consequences, MCDA nebo makroekonomická analýza (například pokud se na otázku vakcinace díváme z pohledu vlády či ministerstva financí). Viz flowchart Fig.2 a tabulka Table 2.

Fig. 2. Appropriate type of economic analysis to use for a vaccine evaluation

(Note that this flow diagram only discusses the economic analysis; the choice of epidemiological model to capture the health impact of vaccination should follow the guidelines in [Chapter 6](#).)

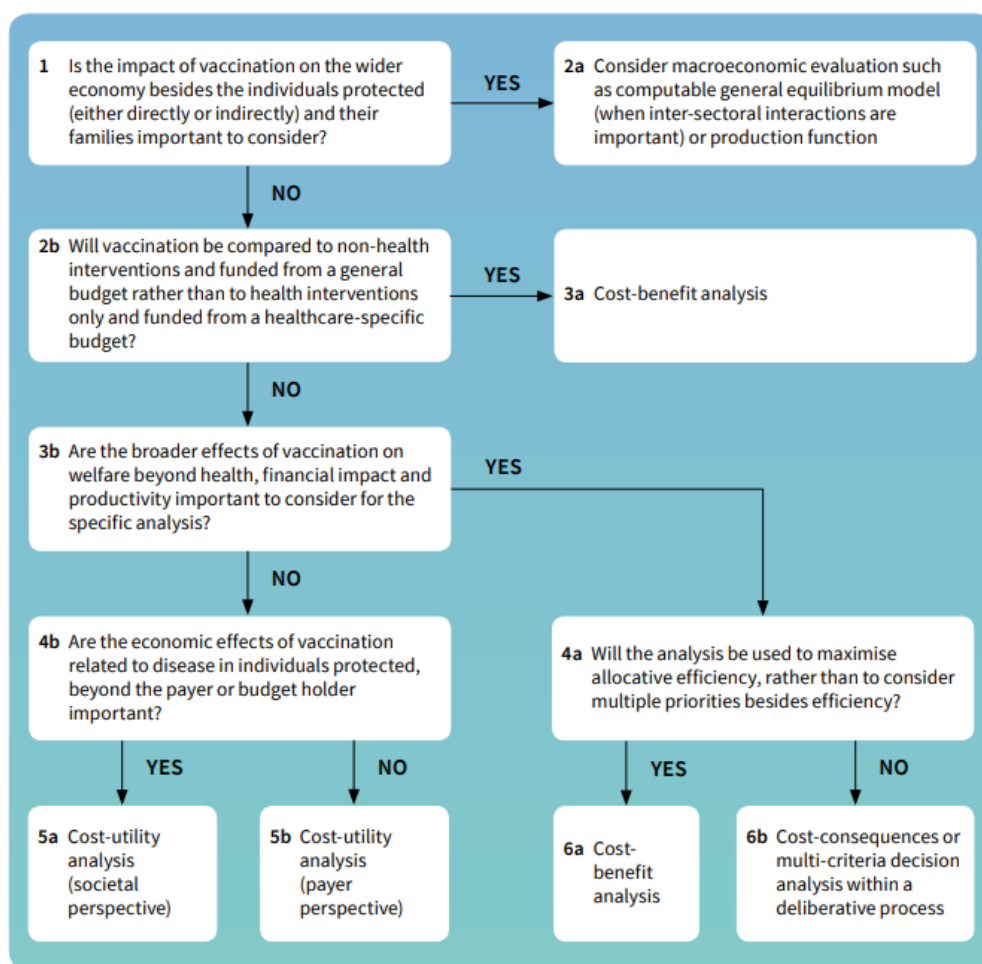


Table 2. Examples of interventions and appropriate choice of analytic methodology for each according to the flow diagram in Fig. 2

Decision maker	Intervention(s)	Analytical choice
Cabinet (government as a whole)	Stockpiling a pre-pandemic influenza vaccine (27)	1 → 2a An influenza pandemic will have a multi-sectoral impact beyond the individuals and households infected, so macroeconomic evaluation , for instance by using a computable general equilibrium model or production function approach .
Ministry of Health	Funding a seasonal influenza vaccine from the healthcare budget (43)	1 → 2b → 3b → 4b → 5a Seasonal influenza vaccine will affect health, health care expenditure and productivity of individuals and their families, so cost-utility analysis (societal perspective) . If the decision maker is only interested in economic effects on the health care payer then a payer perspective should be used instead (5b).
Ministry of Finance	Priority setting about the overall budget allocation for immunisation (44)	1 → 2b → 3a Immunisation programmes are being compared to non-health interventions, so cost-benefit analysis .
National health insurer	Choosing from a package of interventions to include in a basic benefits package (45)	1 → 2b → 3b → 4a → 6b Multiple criteria such as efficiency, equity and acceptability are important to consider, so cost-consequences or multi-criteria decision analysis .

Perspektiva

Analýza musí reflektovat perspektivu osob a institucí, kterých se rozhodnutí týká. V případě, že analýza slouží jako podklad pro rozhodnutí na národní úrovni, perspektiva by se měla řídit národními guidelines. Je-li to možné, zvolená perspektiva by měla být co nejširší (ideálně celospolečenská) v závislosti na konkrétním případě (v některých případech může být významným faktorem například ztráta produktivity). Výsledky by měly být prezentovány v disagregované formě (jednotlivé nákladové kategorie zvlášť).

Časový horizont

Musí být jasně popsáno. Volba časového horizontu závisí na konkrétním typu vakcíny: krátkodobý pro vakcíny s krátkou dobou ochrany – např. 1 rok pro vakcínu na sezónní chřipku, nekonečný v případě trvalého vymýcení onemocnění.

Náklady

Metody odhadu nákladů musí být jasně popsány. Náklady pro pacienty a jejich rodiny související se ztrátou produktivity (jsou-li zahrnuty) by měly být reportovány odděleně. Budoucí nesouvisející náklady by neměly být zahrnuty (pokud jsou zahrnuty musejí být reportovány odděleně).

Přínosy

Doporučenou jednotkou pro měření přínosů v ekonomické analýze jsou QALY. Není-li možné použít QALY, alternativně lze použít DALY. Účinnost vakcíny by měla být podložena systematickým review literatury a měla by zohledňovat všechny dostupné poznatky. Skutečné pokrytí by mělo vycházet z účinnosti vakcíny a mělo by zohledňovat non-compliance a ztrátu účinnosti (např. při nevhodné manipulaci s vakcínou) v reálné klinické praxi. Účinnost vakcíny v populaci by měla vycházet

empirických dat a měla by zohledňovat všechny přímé i nepřímé efekty. Nežádoucí účinky by měly být zahrnuty (pokud mají vliv na výsledek).

Typ farmakoekonomického modelu

Použitý model musí být transparentní, všechny předpoklady musí být popsány. Typ modelu je třeba zvolit s ohledem na dané onemocnění. Typicky pokud se jedná o infekční onemocnění a očkovaná skupina je epidemiologicky významná, je třeba volit dynamický model, který zohlední i nepřímé efekty v důsledku přenosu onemocnění (např. plošné očkování na chřipku). V ostatních případech je většinou dostačující statický model (např. očkování proti klíšťové encefalitidě). Detailní popis rozhodovacího procesu pro volbu vhodného typu modelu popisuje flowchart Fig. 4. Možné limitace statického modelu popisuje flowchart Fig 5.

Fig. 4. Flow chart to help determine when dynamic or static models are appropriate when one of the interventions being compared is vaccination against disease in humans

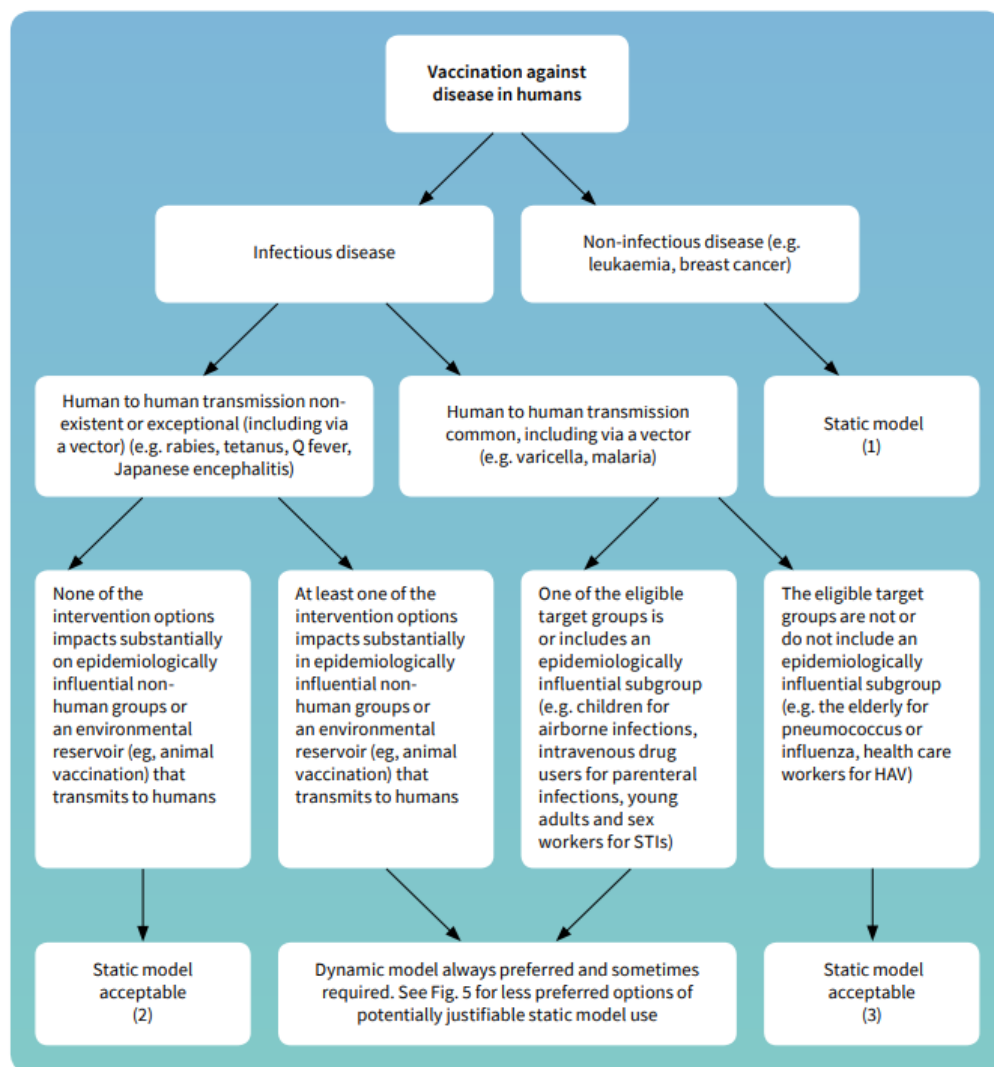
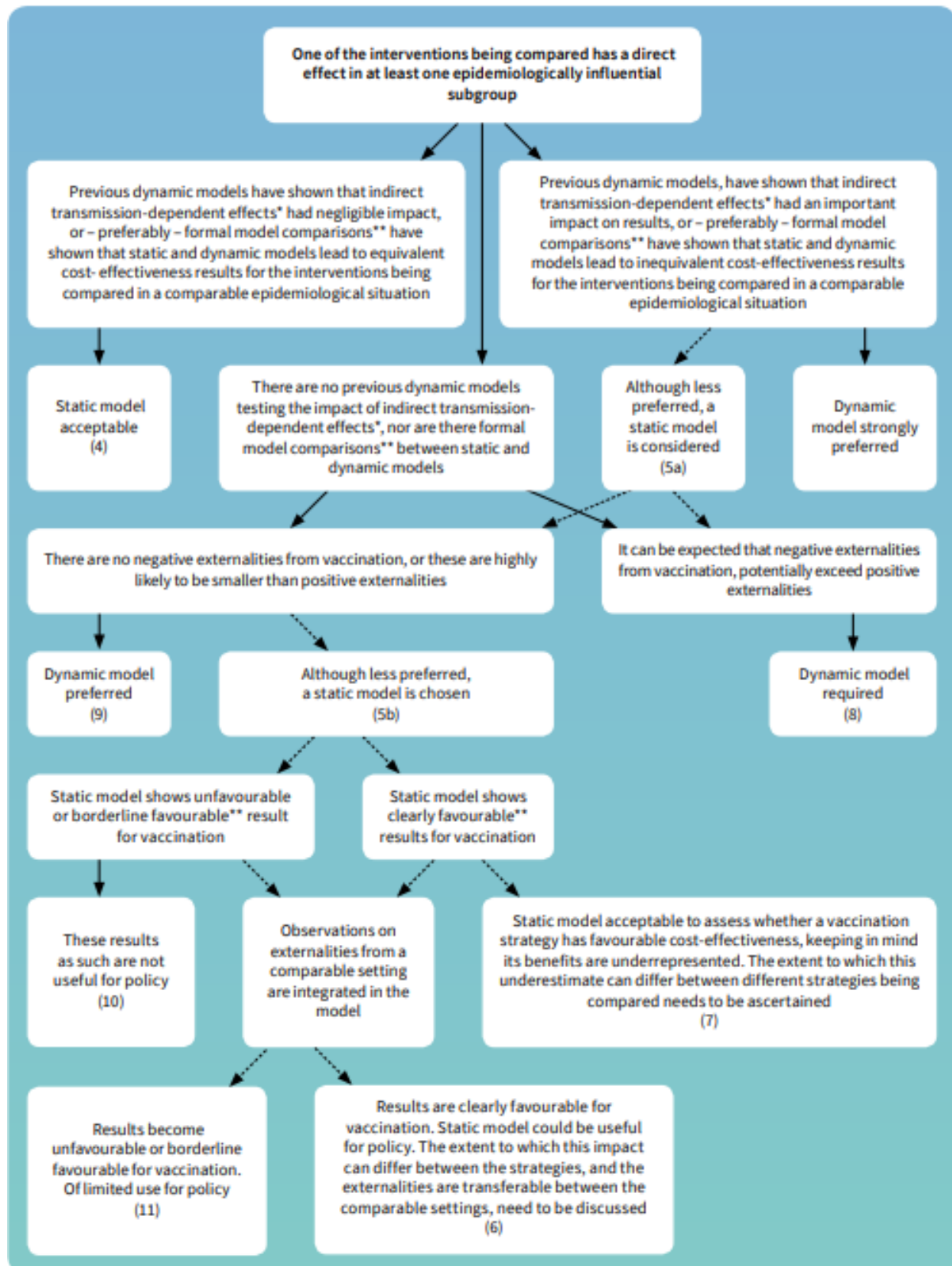


Fig. 5. Flow chart to help understand the limitations of potentially justifiable static models when epidemiologically influential subgroups are directly affected
(dashed lines indicate less preferred progressions through the flow chart)



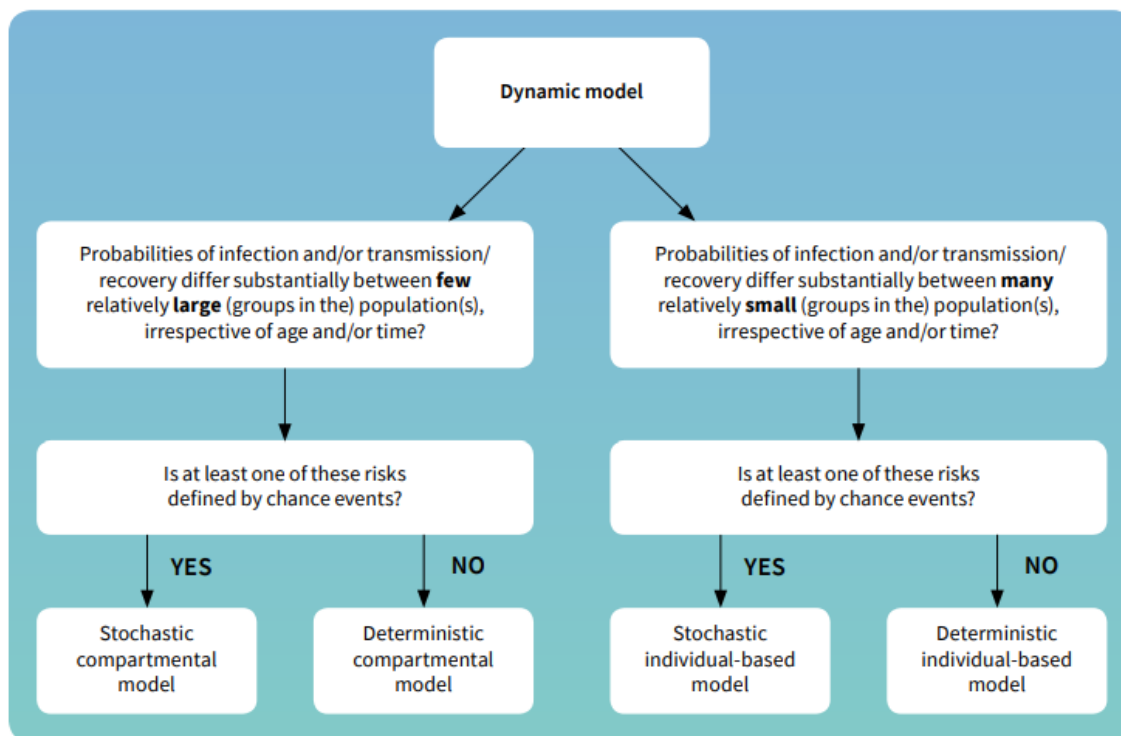
* Indirect effects such as herd immunity, natural boosting events, and serotype/serogroup dependent phenomena (e.g. antibody-dependent enhancement for dengue, serotype replacement for pneumococcal infections).

** Formal model comparisons: model comparisons adhering to guidelines for model comparisons.

*** By favourable it is meant here that the results (e.g. expressed as incremental cost-utility ratios), compare favourably with some locally defined cut-off expressing willingness to pay for a QALY gained or a DALY averted. If the results are not or only borderline favourable (i.e. by accounting for uncertainty), it means that the static model in these boxes leads to inconclusive results. This by no means implies that we encourage the analyst to look for a model that will produce favourable results, it means simply, that at this stage, the outcome of the static model is not sufficient to enable a policy maker to make an informed decision.

Pokud náhoda hraje významnou roli v přenosu onemocnění, je vhodné použít stochastický model. V ostatních případech obvykle stačí model deterministický. V případě heterogenní populace (dynamika onemocnění je významně odlišná v mnoha subpopulacích) je vhodné použít mikrosimulační model (individual-based), v případě homogenní populace postačuje kohortový model. (viz. Fig. 7).

Fig. 7. Distinguishing stochastic versus deterministic, and compartmental versus individual-based model structures



Diskontace

WHO guidelines popisují několik možných variant diskontace. Doporučené varianty jsou:

1. Použití diskontní míry dle národní guidelines (jsou-li k dispozici)
2. 3 % p.a. pro náklady a 0 % p.a. pro přínosy
3. 3 % p.a. pro přínosy a náklady

Analýza senzitivity

Nejistota by měla být detailně popsána. Metodologická nejistota by měla být ošetřena analýzou scénářů. Nejistota v parametrech by měla být zohledněna zejména pomocí PSA, která by měla zahrnovat všechny relevantní parametry (zejména: diskontní míra, účinnost vakcíny, incidence onemocnění včetně četnosti komplikací, smrtnost onemocnění, cena vakcíny). DSA může být použita spíše doplňkově.

Rozhodovací proces

Kromě výše popsané analýzy nákladové efektivity by rozhodovací proces měl zohledňovat i další relevantní aspekty jako rovnost přístupu k technologii, širší ekonomické dopady, nebo dopad do rozpočtu plátců.

V konkrétním případě lze splnění všech doporučených aspektů lze snadno zkontrolovat pomocí checklistu uvedeného v Table 17.

Table 17. A Checklist for appraising the quality of economic evaluations of immunization programmes

Aspect	Attributes of good practice	Questions for critical appraisal
Framing the analysis (Chapter 3)	The study question should be well-defined, stated in an answerable form and relevant to the decision the target audience is facing.	Is there a clear statement of the study question?
	The comparators under study should be clearly described. The most relevant comparison for new vaccines is usually current practice. If existing practice itself appears to be cost-ineffective compared to other available options, the analyst should include other relevant options into the analysis, such as a best available alternative, a viable low-cost alternative or a do-nothing option. Non-vaccine interventions against the same disease should be considered where appropriate and should be captured by the current or alternative practice comparators.	Have the comparators being compared been clearly described?
	The type of economic evaluation should be clearly stated and justified. Cost-utility analysis is the preferred type of evaluation (with DALYs or QALYs as outcome measures), although a cost-effectiveness analysis, which presents outcomes using natural units as outcome measures specific to the vaccine(s) in question, is also encouraged.	Has a cost-utility analysis been performed? If not, has that decision been justified appropriately?
	The perspective of the analysis should reflect national guidelines if the audience is the national decision maker. Where absent they should adopt the societal perspective, and include all related effects and costs regardless of who benefits from or pays for them. However, the costs borne by providers (e.g. donors and governments), patients and their families and others should be disaggregated as much as possible in order to allow judgments to be made from the perspectives of the various decision-makers.	Is the perspective of the analysis clearly stated? If a societal or multiple perspectives have been adopted, have the costs and outcomes been disaggregated to allow judgements to be made from different perspectives? Are the costs and outcomes reported consistent with the perspective reported?
	The institution(s) sponsoring the study and individual authors should be clearly stated.	Is/are the institution(s) sponsoring the study and the individual authors clearly stated?
	The time frame and analytic horizon should be clearly stated. Their respective durations are contingent on the type of vaccine, the intervention and target population, and thus the type of model developed.	Are the time frame and analytic horizon clearly stated and justified?
	Broader economic benefits besides improved health, reduced health care expenditure and short-term productivity gains can be incorporated if consistent with the way vaccines are funded and the decision-maker(s)' objectives.	Are broader economic benefits besides improved health, reduced health care expenditure and short-term productivity gains incorporated? If yes, is this consistent with the way vaccines are funded and the decision-maker(s)' objectives?

Aspect	Attributes of good practice	Questions for critical appraisal
Costs (Chapter 4)	The methods used for the estimation of costs should be clearly stated.	Have the methods used for the estimation of costs been clearly stated?
	A summary should be provided of the expected resource use and unit costs for each alternative. This should include specifying the assumptions behind the calculations of costs, e.g. amounts and types of health service use with and without the alternative, given a specific coverage of the alternative and indicating actual and potential ranges of each estimate.	Has a summary been provided of the expected resource use and unit costs for each alternative, including a specification of the assumptions behind the cost calculations?
	A full costing study should only be considered if precise estimates are needed and it is considered worth the additional effort involved. Otherwise, it is recommended that standardized WHO-CHOICE estimates be used or existing country-specific cost data if available.	Have the data sources used to estimate costs been clearly stated?
	Costs for patients and their families, including lost productivity if considered, should be reported separately. This guide recognizes that several methods exist for valuing lost productivity; analysts should therefore make clear and justify why a particular method was chosen and set out its pros and cons.	If productivity losses were estimated, have they been reported separately? Has their relevance been discussed? Have the methods used to estimate them been described and justified?
	Future unrelated costs should not be included, both because of the practical difficulties of estimation and because their inclusion involves conceptual and ethical issues concerning differences in incomes, unless it is a requirement of the reference case for the local policy maker, for whom the analysis is meant. In that case, we recommend presenting the results with and without including these costs.	Have future unrelated costs been included? If yes, was this a requirement of the reference case for the local policy maker, for whom the analysis was meant and have the results been presented with and without including these future costs?
	Costs should be reported in local currency units, ideally using the most recent year as the base-year, converted to US\$ using official exchange rates for the base-year in question or also converted to I\$ using purchasing power parity (PPP) exchange rates for the purposes of regional or global comparison.	Is the currency stated? If so, is the date of the currency and prices used in the model stated, with details of any adjustments or conversions provided?

Aspect	Attributes of good practice	Questions for critical appraisal
Effects (Chapter 5)	Estimates of vaccine efficacy should be based upon systematic reviews of the literature where available, taking account of the biological characteristics of the pathogen in question and how its infectious nature may have influenced the efficacy estimates derived from trials.	Was the evidence on vaccine efficacy identified systematically, and was taken account of the biological characteristics of the pathogen in question and how its infectious nature may have influenced the efficacy estimates derived from trials?
	The effective coverage of vaccines should be calculated by multiplying vaccination coverage (based on relevant resources depending on the type of programme) adjusted for non-compliance, by vaccine efficacy adjusted for loss of potency due to heat and freeze exposure, where such data are available.	Was the effective coverage of vaccines calculated by multiplying vaccination coverage adjusted for non-compliance, by vaccine efficacy adjusted for loss of potency due to heat and freeze exposure, where such data were available?
	The population effectiveness (or "impact") of vaccines should be calculated using empirical information on both the direct and indirect effects of the vaccination program, where this is available, and requires integrating this information in a mathematical model (see also Chapter 6).	Was the population effectiveness (or "impact") of vaccines calculated using empirical information on both the direct and indirect effects of the vaccination program, and was this information integrated in a mathematical model?
	If adverse events from immunization are likely to have a substantial impact on the results of the analysis, they should be included on both the costs and effects sides of the analysis. The significance of the impact depends on both their likelihood of occurring as a consequence of vaccination and their severity.	Are adverse events from immunization impacts likely to have a substantial impact on the results of the analysis? If so, have they been included on both the costs and effects sides of the analysis?
	Since the estimation of the duration of efficacy, inferred from clinical trials, is influential for the effectiveness and cost-effectiveness of vaccination programs, the duration of protection over time should be as much as possible data driven, made completely transparent and subjected to thorough uncertainty analysis, in line with recommendations in Chapter 8.	Was the estimated duration of vaccine protection over time data driven, completely transparent, and subjected to thorough uncertainty analysis?
	Estimates of burden should be presented in natural units—cases, deaths, years of life lost (YLL). Also years lived with disability (YLD), or years lived with impaired health-related quality of life are informative, and necessary to estimate either DALYs or QALYs lost as recommended final outcome of burden of disease.	Have estimates of burden been presented in natural units – cases, deaths, years of life lost (YLL)? Have estimates of DALYs or QALYs lost been presented as final outcome of burden of disease?
	If suitable QALY weights are not readily available, it is recommended to use DALYs for cost-utility analyses.	If suitable QALY weights were not readily available, have DALYs been used for cost-utility analysis?
	When DALYs are used in cost-utility analysis, like QALYs they should not be subjected to social weighting, such as age weighting, unless explicitly desired by the policy maker the analysis is meant to advise.	When DALYs have been used in cost-utility analysis, were they subjected to social weighting, such as age weighting? If yes, was this explicitly desired by the policy maker the analysis was meant to advise?

Aspect	Attributes of good practice	Questions for critical appraisal
Modelling (Chapter 6)	The model should be transparent in that the structure and implicit or explicit assumptions are all clearly described and motivated.	Are the model structure and implicit or explicit assumptions clearly described and motivated?
	<p>The model should be static if vaccination is unlikely to change the force of infection in susceptibles or as a means to make a conservative estimate when indirect transmission-dependent effects cannot on the whole be adverse.</p> <p>The model should be dynamic if vaccination is likely to change the force of infection in susceptibles, and a static model would not yield a conservative estimate, or if the conservative estimate from a static model does not lead to an outcome which would be considered favourable by decision makers.</p> <p>The model should be stochastic if chance plays an important role in the transmission process of the pathogen.</p>	<p>Is the model type (static, dynamic or stochastic) clearly stated and justified in the light of likely changes to the force of infection and the role of chance in the transmission process?</p> <p>Have the model's strengths and weaknesses been discussed?</p>
	The model should be validated, in as many facets of validation (verification, face validity, predictive validity) as possible, but at least verified.	Has the model been validated? If so, has it been validated in as many facets of validation as possible?
Discounting (Chapter 7)	Discount costs and effects initially using the rate in the country in question (for studies to inform local decision-makers) and also using WHO recommend schemes of (i) 3% and 0% discounting for consumption and health respectively in the base case, (ii) 3% discounting for both health and consumption.	Is the discount rate clearly stated and justified? Have WHO recommended schemes of (i) 3% and 0% discounting for consumption and health respectively in the base case, and (ii) 3% discounting for both health and consumption been used?
Uncertainty (Chapter 8)	Analysts should give a detailed overview of the uncertainties (not) accounted for in their analysis, including for each of them a rationale for the extent of uncertainty incorporated or a justification why uncertainty was not incorporated.	Are all known sources of uncertainties not accounted for justified to the extent possible?
	Methodological uncertainty should be accounted for with scenario analysis while model- and parameter uncertainty should preferably be accounted for in a probabilistic way. If it makes more sense to account for particular model- or parameter uncertainties in a scenario analysis, this should be justified.	Have methodological uncertainties been accounted for with scenario analysis and model and parameter uncertainties with probabilistic sensitivity analysis?
	Analysts should present the full range of potential cost-effectiveness results, at a minimum as a best/worst case scenario analysis, and/or preferably by showing the results of a probabilistic sensitivity analysis.	Has the full range of potential cost-effectiveness results been presented, preferably in a probabilistic way, but at a minimum by presenting a best and worst case scenario?
	The most cost-effective strategy for a given willingness-to-pay value should be the strategy resulting in highest average net benefit.	Has the intervention identified as being the most cost-effective, the highest average net benefit?

Aspect	Attributes of good practice	Questions for critical appraisal
	Analysts should present cost-effectiveness results for a range of willingness-to-pay values.	Have the results been presented for a range of willingness-to-pay values?
	As a minimum, analysts should assess sensitivity of the results to the following variables: discount rate, vaccination effectiveness (where unknown or uncertain), incidence of disease (including complication rates where relevant), case fatality risks and vaccine price.	Has the sensitivity of the results to the following variables been assessed: discount rate, vaccination effectiveness (where unknown or uncertain), incidence of disease (including complication rates where relevant), case fatality risks and vaccine price?
	Analysts should also place their findings in broader context by comparing their findings to other economic evaluations that have been undertaken in the same or neighbouring countries after adjustment for inflation and purchasing power.	Have the findings been compared to other economic evaluations undertaken in the same or neighbouring countries?
Other Factors (Chapter 9)	Other important factors for the decision under consideration should be discussed when results are communicated to policy makers. Besides technical study limitations, these other factors could include equity-related aspects, broader economic benefits, and budget-impact.	Is there a discussion of other important factors for the decision under consideration?
Conclusions	"An answer to the study question should be given.	Is an answer given to the study question?
	The conclusions should follow from the data reported.	Do the conclusions follow from the data reported?
	The conclusions should be accompanied by the appropriate caveats.	Are the conclusions accompanied by the appropriate caveats?

KAPITOLA 2: MEZINÁRODNÍ APLIKACE HTA V HODNOCENÍ VAKCÍN

Úvod a cíle

Cílem předkládané práce je přehled existujících doporučení (guidelines) popisujících farmakoekonomické analýzy, které vyžadují jednotlivé státy při rozhodování o zařazení vakcinačních programů do úhradových systémů. Proto jsme provedli analýzu dostupných guidelines a v nich vyhledali části týkající se farmakoekonomického hodnocení.

Nejprve jsme vyhledali guidelines, které se týkají procesu vstupu vakcinačních programů do systému hrazené zdravotní péče v následujících státech:

Francie, Německo, Nizozemsko, Španělsko, Belgie, Rakousko, Irsko, Velká Británie (ve skutečnosti Anglie a Wales, kde působí NICE), Spojené státy, Austrálie, Kanada, Čína.

V některých státech (například Belgie, Nizozemsko) jsou pro vakcíny uplatňovány stejné guidelines jako pro jiné zdravotní technologie, v jiných (např. Španělsko, Velká Británie, Kanada) jsou guidelines pro hodnocení vakcín odlišné od guidelines pro hodnocení jiných technologií (například léčivých přípravků).

Po vzájemné dohodě byly WHO Guidelines, které jsou součástí indexované literatury, analyzovány v rámci pracovní skupiny pro literární řešerši. Analýza obsahu WHO Guidelines proto není součástí této zprávy, ale zájemce se musí obrátit na předchozí část tohoto dokumentu, kde mají WHO Guidelines samostatnou část.

Odkazy na použité guidelines jsou uvedeny v příloze 1 tohoto dokumentu.

Informace z guidelines byly shrnuty do extrakční tabulky, která obsahovala předem definované oblasti zájmu. Z extrakční tabulky byl zpracován tento text. Vyhodnocení jednotlivých parametrů je provedeno kvalitativní analýzou jednotlivých přístupů zachycených v guidelines. Z důvodů, že nebylo provedena systematická analýza všech dostupných guidelines a protože jednotlivé guidelines se svojí formou zásadně liší, nebylo možno použít kvantitativní analýzu. Snažili jsme se zachytit údaje relevantní pro praxi HTA v České republice, protože tento text chápeme nikoliv jako analýzu relevantních guidelines samu o sobě, ale jako příspěvek k diskusi, jak vytvořit přílohu pro hodnocení vakcín jako součást již existujících Doporučení ČFES.

Primárním zaměřením tohoto textu je zachytit současnou praxi farmakoekonomického hodnocení vakcín, tedy metodologii, které jednotlivé státy používají pro „assessment“ jednotlivých vakcinačních programů. Hodnocení ve smyslu „appraisal“, tedy rozhodování o tom, zdali budou vakcinační programy hrazeny z prostředků zdravotního pojištění, je v textu zmiňováno, není však hlavním cílem této analýzy.

Jak pracovat s tímto dokumentem a jeho využití

Primárním cílem této práce bylo prozkoumání odlišností HTA u vakcín vs. ostatních léků/zdravotnických technologií tak, jak jsou uvedeny v jednotlivých národních guidelines. Tento dokument tak nabízí především vyhodnocení jednotlivých zkoumaných parametrů, nikoliv hodnocení jejich použití pro rozhodnutí o hrazení / nehrazení vakcinačních programů. Domníváme se, že naše analýza vyhodnocení jednotlivých zkoumaných parametrů bude moci být využita při tvorbě přílohy k doporučeným postupům ČFES specificky pro HTA vakcín jako inspirace a vstup do diskuse.

Výsledky: vyhodnocení zkoumaných parametrů z analýzy guidelines

V rámci předložené analýzy bylo vyhodnoceno 11 zkoumaných parametrů zájmu, tedy

- 1) perspektiva analýzy
- 2) časový horizont
- 3) diskontace
- 4) cílová populace
- 5) metodologie (tj. především typ modelu nákladové efektivity)
- 6) jaké zahrnout outcomes
- 7) jaké zahrnout náklady
- 8) analýza nejistot (uncertainty analysis),
- 9) rozhodovací proces (decision making, např. MCDA aj.)
- 10) hranice ochoty platit (WTP)
- 11) ostatní relevantní.

Vyhodnocení zkoumaných parametrů

1 Perspektiva

V případě vakcín většina guidelines, která perspektivu zmiňuje, zdůrazňují nutnost jak perspektivy plátce zdravotní péče, tak celospolečenské perspektivy. Ta je zdůrazněna tím, že očkování chrání celou společnost, především omezením přenosu infekčního onemocnění a vznikem kolektivní imunity. V rámci různých guidelines lze vyzorovat větší důraz kladený na celospolečenskou perspektivu (např. Nizozemsko) či na perspektivu plátce zdravotní péče (například Velká Británie – NHS).

2 Časový horizont

Na časovém horizontu nepanuje v jednotlivých guidelines shoda. Prakticky všechny se shodují v tom, že časový horizont by měl být dostatečně dlouhý, aby byly zachyceny všechny změny v zahrnutých nákladech a přínosech. Současně by délka vybraného časového horizontu měla být jasně zdůvodněna. V Nizozemsku se výslovně píše, že časový horizont nemusí být nutně celoživotní.

3 Diskontace

Vzhledem k dlouhodobému účinku vakcinačních programů je problematika diskontace velmi důležitá. Analyzované guidelines se neshodnou na jedné hodnotě. Rozdíly panují i v tom, zdali má být uplatněna stejná diskontace pro náklady i efekty vakcinačních programů, či zdali má být diskontace nákladů jiná než diskontace efektů. Stejnou diskontaci například navrhuje v Kanadě (1,5 %) nebo v Číně (5 %). V případech, kdy je navrhována rozdílná diskontace nákladů a efektů, je vždy navrhována vyšší diskontace nákladů, než efektů: například v Belgii navrhuje diskontaci nákladů 3 % a diskontaci efektů 1,5 %, v Holandsku je návrh obou diskontací 4 % a 1,5 %. Prakticky všechny státy se shodují, že je nutné diskontaci v analýze jasně stanovit a zdůvodnit.

4 Cílová populace

Cílová populace není v jednotlivých analyzovaných guidelines jednoznačně vymezena. Je zmiňováno, že by měly být zvažovány jak specifické potenciální účinky očkování (účinnost a bezpečnost) na

očkování, tak i celkové účinky na populaci (Německo) nebo že v analýze by měla být uvažována celá riziková populace dle indikace daného onemocnění + specifické subpopulace, které mohou být nepřímo ovlivněny vakcinací, pokud je to vhodné (Kanada). Je zřejmé, že guidelines cílí na zhodnocení efektů očkování i mimo očkovanou populaci.

5 Metody modelů nákladové efektivity

Ve většině analyzovaných guidelines je zmíněna metoda cost-utility analysis (CUA). V některých je navíc možná i cost-benefit analysis (CBA). Není to tak ale ve všech státech: například v Německu nákladovou efektivitu do hodnocení nezahrnují a uvažují jen risk-benefit assessment. Podobně ve Francii není formální předložení modelu nákladové efektivity součástí procesu: hodnotí se místo vakcíny ve zdravotním systému, cílové populace, souhrn národních (tedy francouzských) epidemiologických údajů, klinických údajů (účinnost a tolerance), lékařsko-ekonomické údaje a mezinárodní doporučení.

6 Outcomes/přínosy

Vyjádření přínosů se liší podle zvolené metody hodnocení. Tam, kde preferují CUA, je vyžadována prezentace přínosů ve formě získaných QALY (Quality-adjusted life-years). V případě použití CBA je přínos uvedený finančně. V některých případech jsou kromě QALY vyžadovány také specifické přínosy ve formě počtu odvrácených úmrtí, hospitalizací, snížení počtu onemocnění (USA) nebo výstupy, které jsou relevantní pro program očkování v současnosti i v budoucnosti (vyšší produktivita, poškození zdraví v souvislosti s onemocněním apod. - Kanada).

7 Náklady

Většina guidelines preferuje zahrnutí všech nákladů ze společenské perspektivy. Například nizozemské guidelines doporučují zahrnout všechny náklady v systému zdravotní péče, náklady pacienta/rodiny a náklady dalších sektorů. Ztráty produktivity navrhuje řešit s využitím metody „friction cost“. Zvláštní pozornost je potom třeba věnovat meziodvětvovým nákladům (například nákladům souvisejícím se sociální péčí, předčasným ukončením školní docházky apod.). V Anglii doporučují vzít do úvahy náklady vynaložené NHS a přičíst všechny náklady na sociální služby.

8 Analýza senzitivity

Guidelines většinou obecně doporučují provedení analýzy citlivosti. Jsou doporučovány jak jednocestné, tak pravděpodobnostní analýzy citlivosti.

V guidelines USA je zdůrazněno, že by autoři měli přikládat analýzy citlivosti, které umožní zjistit, které vstupy nebo jaké postupy modelování mají největší vliv na celkové výsledky analýzy. Musí být jasně uvedeny rozsahy a zdroje všech hodnot použitých při analýzách citlivosti. Autoři by měli uvádět vstupní hodnoty používané v analýzách citlivosti ve stejném formátu, ve které jsou uvedeny vstupní hodnoty pro base case. Jednocestné analýzy citlivosti jsou obvykle nezbytné, ale samy o sobě nestačí. Autoři by měli prezentovat nějakou formu multivariální analýzy citlivosti nebo vysvětlení, proč taková analýza není předložena. U analýzy citlivosti s více proměnnými může jít o analýzy scénářů nebo pravděpodobnostní analýzu citlivosti.

9 Decision making

Vzhledem k tomu, že rozhodnutí ve smyslu „appraisal“, tedy zařazení vakcinačního programu do systému zdravotních služeb, je ve většině států, které byly v analýze zastoupeny, výsledkem rozhodnutí různě definované „vakcinační komise“, která se sice opírá o výsledky HTA procesu tak, jak je popsán v jednotlivých guidelines, ale v konečném výsledku je za rozhodnutí odpovědná, analyzované guidelines se podrobně procesem rozhodování nezabývaly. Některé guidelines (například Kanada) výslovně zmiňují nutnost vzít v potaz etické principy a principy rovnosti („ekvity“) do rozhodování o zařazení vakcinačního programu do systému služeb hrazených z veřejného zdravotního pojištění.

10 Hranice WTP pro vakcíny

Hranici WTP zmiňují jen některé guidelines. Konkrétní hranici WTP (20 000, 30 000 £) zmiňují guidelines ve Velké Británii ve shodě s běžně uplatňovanou praxí. Čínské guidelines zmiňují hranici WTP ve výši jednoho HDP na osobu (a ve výši 3 HDP na osobu v případě pro analýzu citlivosti).

11 Ostatní relevantní

Jednotlivé guidelines pro ekonomické hodnocení vakcinačních programů se podstatně liší. Hlavní rozdíly jsou v tom, jsou-li guidelines určeny jen pro hodnocení vakcín (např. Německo, Kanada) či pro hodnocení všech zdravotnických technologií včetně vakcín (např. Belgie, Nizozemsko), jsou-li základem hodnocení zdravotně ekonomické aspekty – především použití CUA (např. Velká Británie, Čína) nebo jsou hodnoceny převážně zdravotní data (Německo, Francie).

Příloha 1: Reference

Austrálie:

Australian Government Department of Health. Guidelines for preparing a request for advice from the Australian Technical Advisory Group on Immunisation (ATAGI) to support Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) consideration of vaccines v3 (Final)

https://www.health.gov.au/sites/default/files/documents/2020/05/atagi-pre-submission-advice-for-industry-sponsors-wishing-to-make-a-pbac-submission-guidelines_0.pdf [Accessed 15-07-2021].

Belgie:

https://kce.fgov.be/sites/default/files/2021-11/KCE_183_economic_evaluations_second_edition_Report_update.pdf

Čína:

A guideline for economic evaluations of vaccines and immunization programs in China A guideline for economic evaluations of vaccines and immunization programs in China - PubMed (nih.gov)

Francie:

Haute Autorité de Santé (HAS). Recommandations de la Commission Technique des Vaccinations (CTV) - Procédures d'élaboration https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-05/dir120/procedures_delaboration_des_recommandations_vaccinales.pdf [Accessed 15-07-2021].

Haute Autorité de Santé (HAS). Transparency Committee (TC) doctrine - Principles of medicinal product assessments and appraisal for reimbursement purposes https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-07/doctrine_de_la_commission_de_la_transparence_-_version_anglaise.pdf [Accessed 15-07-2021].

Haute Autorité de Santé (HAS). Evaluating health technology - methodological guidance: Choices in methods for economic evaluation – HAS https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-11/methodological_guidance_2020_-_choices_in_methods_for_economic_evaluation.pdf [Accessed 15-07-2021].

Irsko:

<https://www.hiqa.ie/sites/default/files/2020-09/HTA-Economic-Guidelines-2020.pdf>

Kanada:

National Advisory Committee on Immunization (NACI): Guidelines for the economic evaluation of vaccination programs in Canada; 1st Edition: April 2023 <https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/services/immunization/national-advisory-committee-on-immunization-naci/methods-process/incorporating-economic-evidence-federal-vaccine-recommendations/guidelines-evaluation-vaccination-programs-canada.pdf>

Německo:

German Standing Committee on Vaccinations (STIKO). Standard operating procedure of the German Standing Committee on Vaccinations (STIKO) for the systematic development of vaccination recommendations, version 3.1

https://www.rki.de/EN/Content/infections/Vaccination/methodology/SOP.pdf?__blob=publicationFile [Accessed 15-07-2021].

German Standing Committee on Vaccination (STIKO). Modelling methods for predicting epidemiological and health economic effects of vaccinations – Guidance for analyses to be presented to the German Standing Committee on Vaccination (STIKO)

https://www.rki.de/EN/Content/infections/Vaccination/methodology/Guidance_for_analyses.pdf?__blob=publicationFile [Accessed 15-07-2021].

Nizozemsko:

orginstituut Nederland. Guideline for economic evaluations in healthcare

<https://english.zorginstituutnederland.nl/publications/reports/2016/06/16/guideline-for-economic-evaluations-in-healthcare> [Accessed 15-07-2021].

Zorginstituut Nederland. Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk

<https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/zinl/documenten/rapport/2015/01/15/beoordeling-stand-van-de-wetenschap-en-praktijk/Beoordeling+stand+van+de+wetenschap+en+praktijk.pdf> [Accessed 15-07-2021].

Health Council of the Netherlands. Advisory Report - The individual, collective and public importance of vaccination <https://www.healthcouncil.nl/documents/advisory-reports/2013/10/03/the-individual-collective-and-public-importance-of-vaccination> [Accessed 15-07-2021].

Rakousko:

<https://aihta.at/uploads/tableTool/UllCmsPage/gallery/methodenhandbuch-aihta1.pdf>

Španělsko:

Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad Política Social e Igualdad. Criterios de evaluación para fundamentar modificaciones en el Programa de vacunación en España. Grupo de trabajo criterios 2011 de la Ponencia de programa y registro de vacunaciones.

https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/comoTrabajamos/docs/Criterios_ProgramaVacunas.pdf [Accessed 15-07-2021].

USA:

Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Guidance for health economics studies presented to the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2019 update.

<https://www.cdc.gov/vaccines/acip/committee/downloads/Economics-Guidance-for-ACIP-2019.pdf> [Accessed 15-07-2021].

Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). ACIP Evidence to recommendations framework <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/recs/grade/downloads/ACIP-evidence-rec-frame-508.pdf> [Accessed 15-07-2021]

Velká Británie:

Joint Committee on Vaccination And Immunisation (JCVI). Code of Practice - June 2013

https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/224864/JCVI_Code_of_Practice_revision_2013_-_final.pdf [Accessed 15-07-2021].

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Guide to the methods of technology appraisal <https://www.nice.org.uk/process/pmg9/chapter/foreword> [Accessed 15-07-2021].

Kapitola 3: ZDROJE DAT Z REÁLNÉ KLINICKÉ PRAXE A JEJICH VYUŽITÍ PRO ZDRAVOTNĚ EKONOMICKÉ ANALÝZY U PREVENTIVNÍCH VAKCINAČNÍCH PROGRAMŮ V ČESKÉ REPUBLICCE

EXECUTIVE SUMMARY

Využití reálných dat (RWD) je pro hodnocení zdravotnických technologií (HTA) esenciální, protože tato data mohou poskytovat informace o účinnosti, bezpečnosti, epidemiologii a nákladovosti v lokálních podmínkách, a maximálně tak zvyšuje validitu předkládané analýzy za účelem posouzení a rozhodování o úhradě na národní úrovni. V poslední kapitole této části je uveden příklad využití RWD pro hodnocení vakcinace proti pneumokokovým infekcím.

V České republice jsou k dispozici následující zdroje RWD, které jsou vhodné pro účely HTA:

- Národní registr hrazených zdravotních služeb (NRHVS)
- Národní registr hospitalizovaných (NRH)
- Informační systém infekčních nemocí (ISIN)

Data z těchto zdrojů lze použít k získání informací o incidenci a prevalenci potenciální populace vhodné pro vakcinaci, souvisejících komplikacích, jakož i případně o účinnosti a bezpečnosti vakcinace.

Poslední část uvádějící využití RWD pro potřeby HTA vakcinace proti pneumokokovým infekcím ukazuje, že aktuální dostupnost těchto dat v ČR je velmi omezená, v podstatě lze získat pouze neúplná data o zastoupení očkováných sérotypů v populaci nemocných s invazivními infekcemi a omezenou informací o velikosti populace. Data však v těchto uvedených zdrojích s největší pravděpodobností v jisté formě existují. Jejich relativní nedostupnost je způsobena tím, že nejsou publikována, možnost vypracování jejich analýz od státních autorit, které je spravují, je omezená, samotná data nejsou autoritami poskytována v dostatečném detailu nebo není ani propojeno více datových zdrojů dohromady (například NRHVS a ISIN), což je pro získání relevantních výstupů esenciální.

Tato část je proto zároveň i určitou výzvou a návrhem na zlepšení přístupu k těmto datům tak, aby byly k dispozici včas a v dostatečném detailu, aby mohly poskytovat potřebné informace pro kvalifikované hodnocení a rozhodování o očkovacích intervencích na základě lokálních důkazů/ evidence a maximalizovat tak racionálnost investic do veřejného zdraví na populační úrovni.

Potřebná data pro HTA vakcín, jejich přenositelnost a nutnost lokalizace

Úvod do problematiky

Data z reálné klinické praxe (RWD) pro účely hodnocení zdravotních technologií (HTA) včetně vakcinačních programů lze využít pro statistickou analýzu vybrané kohorty pacientů na základě individuálních patientských dat nebo za pomoci zdravotně-ekonomického modelu onemocnění, který je obvykle vytvořen na základě zahraničních informací, především klinických hodnocení a velkých studií z reálné klinické praxe a jen část dat v modelu je lokálně specifických.

Statistická analýza vybrané kohorty pacientů provedená na individuálních lokálních velkých datech (např. registru nebo datech plátců) většinou dokáže poměrně přesně a spolehlivě vyhodnotit čerpání zdravotních zdrojů a náklady na ně pomocí sumarizace událostí zachycených v longitudinálních datech jednotlivých pacientů. Tato analýza je však často časově omezená délkou dostupných dat a je otázkou, zda jsou taková data dostatečná pro vyhodnocení účinnosti a bezpečnosti vakcinačních programů, neboť cílový endpoint v dostupném datovém okně nenastane dostatečně často. Tato hodnocení tak budou pravděpodobně i nadále spoléhat na zahraniční HTA modely, které budou lokalizovány za pomoci dat o čerpání zdrojů a nákladů na ně pocházejících v některých případech právě z RWD nebo z panelu expertů. Postupným hromaděním individuálních patientských dat v čase se však tento stav bude měnit a má proto smysl se problematikou analýzy dat pro účely vyhodnocení účinnosti a bezpečnosti v reálné klinické praxi u hodnocených kohort zabývat již nyní. U jiných onemocnění s poměrně incidencečním endpointem nebo velkou populací v riziku v krátkém čase však již existují vyhodnotitelná data o účinnosti již nyní (např. středně těžký a těžký COVID-19).

Mají-li prováděné HTA analýzy, včetně zde diskutovaných HTA vakcín, co nejvíce odpovídat českému zdravotnímu prostředí, je v souladu s etablovanými mezinárodními postupy žádoucí v maximální možné míře čerpat *informace z lokálních dat z reálné klinické praxe*. Konkrétně se pak jedná o tyto informace:

- **Epidemiologické odhady** – tedy především velikost populace v riziku, prevalenční, a incidenceční populace za definované období a dynamika vývoje daného onemocnění. To vše pak podle kauzálního patogenu, jeho sérotypu či varianty a případně formy onemocnění (např. bradavice vs. karcinom). Na základě definice populace v riziku, prevalence a incidence je pak možné určit **susceptibilitu populace v riziku** podle patogenu, asociované formy onemocnění a vybraných rizikových faktorů (obecně kohorty), které mohou sloužit pro modelové scénáře HTA hodnocení. Definice populace v riziku (případně vybrané kohorty podle rizikového faktoru) a incidence či prevalence, je zcela stěžejní obzvláště v případě preventivních programů včetně vakcinace. Z hlediska mezinárodně doporučovaného objektivního hodnocení účinnosti vakcín pro posouzení vhodnosti uvažovaného programu na základě relativního rizika (RR) je totiž velikost celkové populace a prevalence ve výpočtu stěžejní pro dosažení výsledku ve formě RR, které je na vstupní data velmi citlivé. Například při shodné absolutní redukci rizika (ARR, např. ARR o 7 %) se RR při změně incidence neočkovaných z 10 na 8 případů na 100 obyvatel mění z 30 % na 12,5 %.
- Případová smrtnost daného onemocnění za definované období
- Incidence komplikací souvisejících s daným onemocněním a jejich případová smrtnost
- **Spotřebované zdroje a nákladovost managementu léčby** onemocnění podle kohorty.

Níže je uvedeno, jaká data/ datové sady jsou uchovávány v českém systému zdravotnických údajů spravovaných UZIS a popřípadě jinými státem přímo nebo nepřímo kontrolovanými organizacemi, a dále pak jaké informace by z těchto systémů mohly být využity.

Zároveň jsou na konkrétním příkladu pneumokokových onemocnění navrhovány možnosti využití těchto dat.

Systematické HTA hodnocení a obzvláště pak národních preventivních programů vycházející z lokálních dat dává možnost získat metodicky konzistentní pohled na jednotlivé uvažované programy a vyvážit databáze hodnocení dopadu na populační zdraví.

Popis a dostupnost dat v ČR

V České republice existuje větší počet datových a informačních zdrojů využitelných pro HTA hodnocení. Jejich vědecká hodnota je variabilní v závislosti na jejich správnosti, úplnosti, reprezentativnosti a míře detailu (informativnosti). To často znamená, že není možné získat kompletní a správné informace o samotném onemocnění, poskytované péči o pacienty a s ní spojených nákladech jakož i o následné péči a přežívání pacientů, a to nejen s ohledem na samotnou délku života ale i progresi onemocnění a kvalitu života.

Níže jsou uvedené informace pro potřeby HTA tak, jak je možno je extrahovat za pomoci statistické analýzy surových dat nebo informačních výstupů až už pro účely zdravotně ekonomického modelu onemocnění nebo statistické kohortové analýzy na základě dat pacientů.

Sekundární epidemiologické informace podle ročního vykazování

1. Počet osob s danou dg za sledované období na (obvykle za jeden kalendářní rok popř. periodizováno pro jiné období)
2. Počet nových osob s danou dg za sledované období (obvykle za jeden kalendářní rok popř. periodizováno pro jiné období)
3. Počet zemřelých osob s danou dg za sledované období (obvykle za jeden kalendářní rok, popř. periodizováno pro jiné období, též mortalita)

Odvozené informace na základě primárních dat na úrovni pacienta

Tyto informace vycházejí z rozkladu studovaného onemocnění na jednotlivé *stavy* onemocnění a terapie, které mají významný dopad na délku a kvalitu života a náklady na uvažované onemocnění. Tyto údaje lze využít v rámci lokalizace na existujícím zdravotně-ekonomickém modelu nebo při jeho konstrukci. Při konstrukci modelu by periodizace délky trvání modelových stavů by měla být přizpůsobena modelu (např. jeho cyklu). Přejícné pravděpodobnosti by měly vycházet z prosté analýzy četnosti pro definované diskrétní přechody ze stavu A do stavu B v daném čase T nebo z analýzy přežití (nejen celkového) podle Kaplan-Meier.

4. Počet osob uvažované kohorty (patogen x sérotyp/varianta x forma) pro hodnocený program za sledované období (např. dále věkově vymezený, obvykle po dobu celkové nebo sezónní délky trvání programu)
5. Demografická a jiná charakteristika osob uvažované kohorty (minimálně však pohlaví a věk) s uvedením statistických údajů umožňujících rekonstrukci statistického rozložení (za účelem provedení analýzy citlivosti u metrických proměnných, např. rozptyl)
6. Následující informace agregované pro definované stavy onemocnění nebo stavy charakterizující léčbu (včetně léčby komplikací, např. hospitalizace, operace, vyšetření, atd)

1. Absolutní počty osob v jednotlivých stavech za definované období.
2. Průměrná délka trvání všech uvažovaných stavů včetně rozptylu pro rekonstrukci statistického rozložení (pro analýzu citlivosti).
3. Přežití (nejen celkové, ale i změny jiných stavů) podle stavu s uvedením mediánu (popř. vybraných percentilů) přežití a procenta přeživších ve vybraných letech (obvykle podle Kaplan-Meier rok, dva, pět, atd podle potřeby modelu a pro danou kohortu). Tam, kde nejsou data cenzorovaná, představují prosté četnosti přechodů z jednoho stavu do druhého v daném časovém intervalu jejich pravděpodobnosti.
4. Průměrný počet výskytů všech stavů za definované období na jednoho pacienta včetně rozptylu pro rekonstrukci statistického rozložení (pro analýzu citlivosti)
5. Doba trvání stavu (epizody, obvykle dny)

Analýza čerpání zdrojů a nákladů na ně na základě primárních dat pacientů

Tuto analýzu lze provést na základě lokálních dat na úrovni pacienta pro vybranou kohortu prostou frekvenční analýzou vykázané péče buďto přímo na základě administrativních dat plátců (kódy na dokladech), nebo ji odborně dovodit podle dat z registru. Lze využít následující analýzy:

1. Frekvenční analýza výkonů na dokladech vyjádřená na:
 1. průměrného pacienta za definovaný čas nebo událost,
 2. na kohortu za definovaný čas nebo událost
2. Frekvenční analýza podaných léčivých přípravků včetně zvlášť účtovaných, jejich počet balení nebo celková dávka vyjádřená na:
 1. průměrného pacienta za definovaný čas nebo událost,
 2. na kohortu za definovaný čas nebo událost
3. Frekvenční analýza DRG kódů vyjádřená na:
 1. průměrného pacienta za definovaný čas nebo událost,
 2. na kohortu za definovaný čas nebo událost a počet pacientů

Dostupnost dat pro zdravotně-ekonomická hodnocení v ČR

Následující kapitola popisuje dostupnost jednotlivých datových zdrojů v České republice, zejména z národních zdravotních registrů vedených Ústavem zdravotnických informací a statistiky (ÚZIS) v systému Národního zdravotního informačního systému (NZIS) a Informačního systému infekčních nemocí (ISIN), které jsou vhodné pro získání vstupů pro účely HTA vakcín.

Datové zdroje spravované Ústavem zdravotnických informací a statistiky (ÚZIS)

NRHZS (Národní registr hrazených zdravotních služeb)

Národní registr hrazených zdravotních služeb obsahuje data všech zdravotních pojišťoven o poskytnuté a vykázané péči pacientům. Zahrnuje údaje o veškeré hrazené zdravotní péči o pacienty, tedy hrazené léčivé přípravky, zdravotní výkony a materiál, společně s identifikátorem pojištěnce a poskytovatele zdravotní služby.

Tento registr specificky obsahuje údaje o obsahu, datu a čase poskytnutí zdravotní služby, o fyzické nebo právnické osobě, která zdravotní službu poskytuje, pojištěnci, kterému byla zdravotní služba poskytnuta, a o provedených úhradách zdravotních služeb z veřejného zdravotního pojištění.

Do tohoto registru předává zdravotní pojišťovna následující údaje (1):

- identifikační údaje zdravotní pojišťovny
- identifikační údaje poskytovatele zdravotních nebo sociálních služeb
- rozsah zdravotních služeb
- údaje o personálním zabezpečení a věcném a technickém vybavení poskytovatele
- vymezení zdravotních služeb, za které byla úhrada provedena,
- výši úhrady za zdravotní služby
- typ úhrady a období, v němž byly poskytnuty zdravotní služby

Do Národního registru hrazených zdravotních služeb dále zdravotní pojišťovna předává:

- identifikační číslo pojištěnce
- specifikaci zdravotní služby poskytnuté pojištěnci, včetně uvedení data poskytnutí zdravotní služby

Součástí informací vedených v tomto registru je identifikace konkrétní diagnózy definované dle MKN10, na kterou byly konkrétní zdravotnické výkony vykázány, a na kterou byly vydány zvlášť účtované léčivé přípravky (ZULP). Tento registr se tak jeví jako nejvíce vhodný pro mapování zdravotní péče a poskytuje relevantní údaje. Vzhledem k tomu, že obsahuje údaje všech zdravotních pojišťoven, lze jej použít i pro vyhodnocení epidemiologických informací, jako je počet pacientů, počet nových pacientů, dynamika vývoje, celková nákladnost péče apod.

O analýzy a informace z tohoto registru lze žádat prostřednictvím

- žádosti o informace dle §73 zákona č. 372/2011 Sb. o zdravotních službách
- žádostí o analýzu nebo export dat dle zákona č. 106/1999 Sb., o svobodném přístupu k informacím

Národní registr hospitalizovaných (NRHOSP)

V tomto registru jsou k dispozici informace o všech ukončených hospitalizacích v daném roce, o neukončených hospitalizacích v daném roce, které musí být nahlášeny do ledna následujícího roku) a informace o jednodenní péči.

V registru se evidují následující parametry (2):

1. Údaje o lůžkovém zdravotnickém zařízení (zpravodajské jednotce)

- IČO/PČZ zařízení
- kraj, okres sídla zařízení
- druh zařízení
- oddělení, pořadové číslo oddělení
- pracoviště

2. Údaje o pacientovi

- číslo pojištěnce (zpravidla rodné číslo)
- jméno a příjmení (povinné, pouze za účelem ztotožnění bez uložení)
- datum narození (nově povinné)
- pohlaví (nově povinné)

- rodinný stav
- zaměstnání
- země pobytu (nové dočasně nepovinné)
- obec místa trvalého pobytu
- příslušnost k EU
- země státní příslušnosti (nové dočasně nepovinné)

3. Údaje týkající se přijetí a pobytu pacienta v zařízení ústavní péče

- přijetí doporučil
- datum přijetí (den, měsíc, rok)
- čas přijetí (hodina, minuta)
- důvod přijetí
- přijetí (způsob)
- začátek příznaků - datum (den, měsíc, rok) - platnost pro přijetí neodkladné
- začátek příznaků - čas (hodina, minuta) - platnost pro přijetí neodkladné
- základní diagnóza - diagnóza základního onemocnění, které je příčinou hospitalizace podle Mezinárodní statistické klasifikace nemocí a přidružených zdravotních problémů ve znění desáté revize (MKN-10)
- pro základní diagnózu hospitalizován poprvé v životě
- vnější příčina základní diagnózy (týká se nejen úrazů), diagnóza podle MKN-10
- další diagnózy (vedlejší diagnózy) podle MKN-10 (nově přidána samostatná sekce)
- závažnost zranění dle AIS klasifikace (podmíněně povinné)
- datum operace (den, měsíc, rok)
- čas operace (hodina, minuta)
- hlavní operační diagnóza, diagnóza onemocnění, které je hlavní příčinou provedení operace podle MKN-10)
- nemocniční nákaza (od roku 2007 povinná pro všechny hospitalizace)
- druh operace
- reoperace (opakovaná operace pacienta v souvislosti s hlavní operační diagnózou)
- pooperační komplikace
- počet dnů na Jedinotce intenzivní péče (JIP)
- hlavní operační výkon (podle Seznamu zdravotních výkonů vč. smluvních výkonů)
- skupina DRG – zrušeno
- počet dnů přerušování hospitalizace
- datum propuštění (úmrtí)
- hodina, min. propuštění (úmrtí)
- kategorie pacienta (počty dnů v určitém stavu)
- základní příčina smrti - vyplní se diagnóza (MKN-10) prvotní příčiny smrti převzatá z Listu o prohlídce zemřelého
- bezprostřední příčina smrti - vyplní se diagnóza (MKN-10) bezprostřední příčiny smrti převzatá z Listu o prohlídce zemřelého
- ukončení hospitalizace (kód)
- náhrady
- potřeba další péče po propuštění

4. Seznam provedených výkonů (výkonová věta)

- kód výkonu (dle seznamu zdravotních výkonů)

- datum provedení výkonu
- počet provedených výkonů

5. Blok vedlejších diagnóz

Ze sledovaných parametrů se jeví pro účely HTA jako vhodné využít údaje o pohlaví, věku, diagnóze, příčině úmrtí či provedené výkony. Vzhledem k tomu, že v tomto registru se zaznamenávají informace o všech hospitalizacích a úmrtích, lze jej tak využít i pro získání kompletních epidemiologických dat.

Informační systém infekční nemoci (ISIN)

Tento informační systém spravovaný Státním zdravotním ústavem (SZÚ) v sobě sdružuje data o potvrzené, pravděpodobné nebo možné případy všech infekčních onemocnění s výjimkou tuberkulózy, infekcí přenášených převážně sexuálním stykem, onemocnění virem lidské imunodeficiency HIV a akutních respiračních infekcí (ARI). Analytické reporty infekcí (3).

Z registru jsou dostupné publikace, které se aktualizují každý měsíc. V těchto publikacích jsou k dispozici (4):

- absolutní počet případů za aktuální měsíc
- nemocnost na 100 000 obyvatel za aktuální měsíc
- absolutní případů od začátku roku do konce aktuálního měsíce
- kumulativní nemocnost: nemocnost na 100 000 obyvatel od začátku roku do konce aktuálního měsíce

V rámci těchto reportů je výskyt infekcí veden dle diagnóz definovaných MKN10 nebo dle vydefinovaných skupin jako například IPO (Invazivní pneumokoková onemocnění), které v sobě sdružuje DG A40.3, B95.3 a G00.1.

Z tohoto informačního systému lze požádat o data. Vzhledem k tomu, že jsou zde zahrnuté všechny případy infekcí, jedná se o vhodný zdroj pro získání kompletních epidemiologických dat jako například počet osob s danou infekcí.

Datová struktura pro HTA vakcín: Příklad PNEUMOKOK

Pro zdravotně-ekonomické analýzy v oblasti vakcín jsou potřebné mnohočetné datové zdroje, z nichž některé jsou esenciální, tedy obtížně nahraditelné jinými metodami (přenositelnosti z jiných zemí nebo získání formou panelu expertů). V případě posouzení vhodnosti úhrady z veřejných zdrojů jsou předkládány dva typy analýz - analýza nákladové efektivity a analýza dopadu na rozpočet. Na příkladu zdravotně-ekonomických analýz pro vícevalentní vakcíny proti pneumokokovým infekcím demonstrováme datové nároky v podmínkách České republiky.

Analýza nákladové efektivity

Pro adaptaci modelů nákladové efektivity v oblasti pneumokokových infekcí je nutno zmapovat incidenci všech relevantních zdravotních stavů a vyvolávajících patogenů, což je v případě pneumokoků komplikováno rozmanitostí vyskytovaných sérotypů. Polysacharidy na povrchu pneumokoků jsou základem pro klasifikaci pneumokoků podle sérotypů. Dosud bylo identifikováno 97 různých sérotypů a vakcíny jsou připravovány proti nejvirulentnějším formám. V každé

populaci/zemi se zastoupení těchto sérotypů může lišit. Pneumokokové infekce (PD) lze rozdělit na neinvazivní a invazivní onemocnění. Stavy, jako jsou zánět středního ucha, zánět vedlejších nosních dutin a komunitní pneumonie, se souhrnně označují jako neinvazivní PD. Invazivní pneumonie (zahrnuje invazi patogenu do sterilních tělních tekutin např. krev, mozkomíšní mok a může se z ní rozvinout bakteriémie), bakteriémie a meningitida se souhrnně označují jako invazivní PD.

Pro optimální nastavení zdravotně-ekonomického modelu je minimálním požadavkem na jeho lokální adaptaci informace o procentuálním zastoupení jednotlivých vakcinačních sérotypů ve skupinách neinvazivních a invazivních PD. Dalšími parametry, které ovlivňují výsledky, jsou incidence invazivních/neinvazivních PD a jejich letalita podle typu onemocnění, pravděpodobnost vzniku různých zdravotních komplikací souvisejících s onemocněním (např. rozvoj meningitidy nebo nutnost hospitalizace u neinvazivní PD) a rizikovost cílové populace, která bude očkována (odlišný klinický outcome bude mít zdravý senior a mnohem závažnější průběh ten s polymorbiditou nebo dokonce imunosupresí).

Výsledným klinickým parametrem účinnosti v modelu je pokles incidence invazivních a neinvazivních PD u očkové populace oproti populaci neočkované, který je modelován na základě účinnosti vakcín (výsledky klinických studií, NMA), počtu a druhu sérotypů, proti kterým poskytují ochranu a lokálního zastoupení sérotypů v ČR a rozložení populace dle rizika.

Pro lokalizaci zdravotně-ekonomických modelů jsou nezbytným vstupem náklady na definované zdravotní stavy (klinicky manifestní případy PD), které se sestávají z četnosti čerpání zdrojů služeb zdravotního systému a jednotkových nákladů na tyto položky.

Tab: Přehled vstupů pro analýzu nákladové efektivity

Parametr	Ideální definice zdroje	Aktuální dostupnost	Možný zdroj dat v ČR
Zastoupení očkovaných sérotypů v populaci nemocných s invazivními infekcemi	Epidemiologická data v posledních sezónách infekce dle diagnózy a sérotypů	Dostupná omezeně - publikace SZÚ (5)	ISIN (SZÚ/UZIS)
Zastoupení očkovaných sérotypů v populaci neinvazivními infekcemi	Epidemiologická data v posledních sezónách infekce dle diagnózy a sérotypů	Nedostupná	ISIN (SZÚ/UZIS)
Incidence PD (invazivní/neinvazivní), specifická dle rizikové populace	Epidemiologická data v posledních sezónách infekce	Nedostupná	ISIN (SZÚ/UZIS)
Letalita pacientů podle typu PD (invazivní/neinvazivní)	CZ-specifická mortalita dle diagnózy (MKN-10) + výskytu sérotypu	Nedostupná	ISIN (SZÚ/UZIS), Registr zemřelých NZIS
Pravděpodobnost vzniku konkrétních zdravotních komplikací podle typu PD	Detailní epidemiologická data v posledních sezónách infekce	Nedostupná	ISIN (SZÚ/UZIS), NZIS (Registr hospitalizovaných)
Podíl osob ve věku nad 65 let podle rizika	Prevalence chronických onemocnění v populaci ČR dle věkových skupin	Nedostupná, nahrazováno panelem expertů	NZIS (Národní registr hrazených zdravotních služeb)
Čerpání zdrojů a náklady pro definované zdravotní stavy	Databáze nákladů dle kategorií (ambulantní, nemocniční) podle diagnóz MKN-10	Nedostupná, nahrazováno panelem expertů a číselníky ZP	NZIS (Národní registr hrazených zdravotních služeb)

Analýza dopadu na rozpočet

Analýza dopadu na rozpočet je metodicky jednodušší zdravotně-ekonomickou analýzou poskytující nezbytné informace zejména pro plátce zdravotní péče při plánování rozpočtů na výdajové straně v několika letech po vstupu vakcíny do úhrady. Pracuje jen s odhadovaným počtem očkovaných ve srovnání s výchozí situací a změnou na straně nákladů.

Zcela základním podkladem je odhad cílové populace, který je u vakcín dán kombinací demografických statistik (věk, pohlaví, přirozený přírůstek/úbytek) a charakteristikami cílové populace.

Náklady pro populaci očkovanou a neočkovanou lze většinou odvodit z analýz nákladové efektivity a není nutno je získávat speciálně pro analýzu dopadu na rozpočet.

Významným parametrem je očekávaná penetrace do cílové populace. Zde se jedná většinou o expertní odhady, ale rozhodně by pomohla dostupnost tempa penetrace v minulosti zaváděných očkování.

Tab: Přehled vstupů pro analýzu dopadu na rozpočet

Parametr	Ideální zdroj v ČR	Aktuální dostupnost	Možný zdroj dat v ČR
Velikost cílové populace	Demografické statistiky obohacené zdravotními údaji (prevalence chronických onemocnění/rizikových faktorů)	Demografické statistiky ČSÚ bez nemocnosti/rizikových faktorů	NZIS (Národní registr hrazených zdravotních služeb), do budoucna registr pojištěnců
Aktuální míra proočkovanosti dle věku	Statistiky aplikovaných vakcín podle věkových kohort (např. z NRHZS)	Extrémně obtížně dostupná	NZIS (Národní registr hrazených zdravotních služeb)
Penetrace do cílové populace	Historická data obdobných vakcín/populací	Nedostupná	NZIS (Národní registr hrazených zdravotních služeb)
Náklady pro scénář očkování vs. neočkování	Analýza nákladové efektivity	Dostupná z CEA	NZIS (Národní registr hrazených zdravotních služeb)

Reference

1. **UZIS.** Národní registr hrazených zdravotních služeb (NRHZS). www.uzis.cz. [Online] <https://www.uzis.cz/index.php?pg=registry-sber-dat--narodni-registr-hrazenych-zdravotnich-sluzeb#rozsah>.
2. —. Národní registr hospitalizovaných. www.uzis.cz. [Online] <https://www.uzis.cz/index.php?pg=registry-sber-dat--narodni-zdravotni-registry--narodni-registr-hospitalizovanych>.
3. **Státní zdravotní ústav.** Infekce v ČR - ISIN (dříve EPIDAT) - SZÚ | Oficiální web Státního zdravotního ústavu v Praze. www.szu.cz. [Online] <https://szu.cz/publikace/data/infekce-v-cr/>.
4. **SZU.** Infekce v ČR - ISIN . www.szu.cz. [Online] <https://szu.cz/publikace/data/infekce-v-cr/>.
5. —. Invazivní pneumokoková onemocnění v České republice. www.szu.cz. [Online] <https://szu.cz/tema/a-z-infekce/s/streptokokova-infekce/invazivni-pneumokokova-onemocneni-v-ceske-republice/>.