

STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV	SP-CAU-028 - W	Vydání: 1 Datum účinnosti: 1. 2. 2013 str. 1 z 16
Název: Postup pro hodnocení nákladové efektivity		

1. CÍL

Stanovit postup pro posuzování farmakoekonomického hodnocení

2. UŽIVATELÉ

Tímto postupem se řídí hodnotitelé sekce CAU při stanovování a změně výše a podmínek úhrady LP/PZLÚ.

3. DEFINICE ZÁKLADNÍCH POJMŮ A ZKRATEK

CEA - analýza nákladové efektivity, *cost-effectiveness analysis*

CMA - analýza minimalizace nákladů, *cost-minimization analysis*

CUA - analýza užitečnosti nákladů, *cost-utility analysis*

ICER - poměr inkrementálních nákladů a přínosů, *incremental cost-effectiveness ratio*

LYG - rok získaného života, *life-year gained*

QALY - rok života plného zdraví, *quality-adjusted life-year*

LP/PZLÚ - Léčivý přípravek/potravina pro zvláštní lékařské účely

Farmakoekonomické hodnocení – Analýza, která umožňuje posoudit nákladovou efektivitu hodnocené intervence oproti srovnávané intervenci. Jednotlivými typy farmakoekonomického hodnocení, přípustnými z pohledu zákona o veřejném zdravotním pojištění, jsou CEA, CMA a CUA.

Cost-minimization analysis – Analýza, která umožňuje posoudit nákladovou efektivitu hodnocené intervence oproti srovnávané intervenci, pokud jsou přínosy (účinnost a bezpečnost) těchto intervencí srovnatelné. V takovém případě se posuzují jen náklady s těmito intervencemi spojené.

Cost-effectiveness analysis – Analýza, která umožňuje posoudit nákladovou efektivitu hodnocené intervence oproti srovnávané intervenci. Posuzují se veškeré relevantní (přímé) náklady a přínosy s léčbou spojené v předem definovaném časovém horizontu a výsledném parametru přínosu. Výsledkem je vždy určení poměru inkrementálních nákladů a přínosů (ICER).

Cost-utility analysis – Analýza metodicky velmi podobná analýze typu CEA. Výsledným parametrem přínosu je v tomto typu analýzy nejčastěji QALY, který v sobě zahrnuje vliv na délku i kvalitu života.

Incremental cost-effectiveness ratio – Poměr rozdílu celkových nákladů a rozdílu celkových přínosů hodnocené a srovnávané intervence. Vyjadřuje náklady, které je nutno vynaložit za účelem získání jedné jednotky přínosu (ve výsledném parametru) navíc.

Dominantní intervence (dominant) – Hodnocená intervence, která je oproti srovnávané méně nákladná a současně generuje větší přínos. Opačnou situací je stav, kdy je hodnocená intervence více nákladná a generuje nižší přínos (*dominated*).

Nákladová efektivita – Určení poměru mezi náklady a přínosy spojenými s použitím hodnocené intervence ve srovnání s použitím srovnávané intervence.

Hodnocená intervence (HI) – LP/PZLÚ, u kterého je vyžadováno hodnocení nákladové efektivity dle § 15 odst. 8 zákona o veřejném zdravotním pojištění.

Srovnávaná intervence (SI, komparátor) – Terapeutický postup hrazený z prostředků zdravotního pojištění (LP/PZLÚ nebo jiný léčebný postup), který je v dané indikaci obecně přijímán jako obvyklý (viz dále).

Nákladově efektivní postup – Je takový postup, který při srovnatelných nákladech přináší stejný nebo vyšší terapeutický účinek spočívající v prodloužení života, zlepšení kvality života nebo zlepšení podstatného měřitelného kritéria příslušného onemocnění. Nebo takový postup, který při alespoň srovnatelném terapeutickém účinku znamená nižší celkové náklady pro systém ZP. Nebo takový postup, jehož poměr mezi

STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV	SP-CAU-028 - W	Vydání: 1 Datum účinnosti: 1. 2. 2013 str. 2 z 16
Název: Postup pro hodnocení nákladové efektivity		

náklady a přínosy je při vyšších nákladech a vyšším terapeutickém účinku srovnatelný s jinými terapeutickými postupy hrazenými z prostředků zdravotního pojištění.

Tato definice odpovídá ustanovení §15 odst. 8 zákona o veřejném zdravotním pojištění

Kvalita života (*quality of life*) – Parametr, který hodnotí dopad onemocnění na fyzický, psychický a sociální stav pacienta.

Podkladová studie – Klinická studie (např.: systematické *review* s meta-analýzou, randomizovaná klinická studie, observační studie, data z registru, atd.), která je zdrojem dat o přínosech léčby hodnocenou nebo srovnávanou intervencí pro potřeby farmakoekonomického hodnocení.

Výsledný parametr přínosu (*outcome*) - V kontextu tohoto postupu jde o parametr přínosu léčby, který je generován použitím hodnocené a srovnávané intervence, je pro obě společný a je relevantní pro výsledek farmakoekonomického hodnocení. Tato jednotka je součástí výsledku ICER a je zpravidla diskutována během interpretace výsledku farmakoekonomického hodnocení.

Klinické přínosy léčby - Vlastnosti hodnocené nebo srovnávané intervence, které jsou hodnoceny v klinických studiích. Jde zpravidla o parametry klinické účinnosti intervence u studovaného onemocnění, parametry bezpečnosti během léčby studovanou intervencí.

Náklady (*costs*) – Finanční částka vyjádřena v českých korunách, která je vynaložena v souvislosti s onemocněním a jeho léčbou. Dělí se na přímé a nepřímé náklady. Během farmakoekonomického hodnocení se určují náklady asociované s použitím hodnocené intervence a náklady asociované s použitím srovnávané intervence.

Základní scénář (*base-case*) – Základní nastavení farmakoekonomického hodnocení, které maximálně reflektuje reálnou klinickou praxi a dostupné důkazy, současný stav. Představuje nejběžnější scénář založený na nejvíce odůvodněných klíčových předpokladech, na mediánech nebo průměrech vstupních dat (účinnost, bezpečnost, náklady, pravděpodobnosti přechodů mezi stavy modelu apod.)

Analýza senzitivity (*SA*) – Součást farmakoekonomického hodnocení, která hodnotí nejistotu vstupních parametrů a vlastního provedení. Validuje výsledky v základním scénáři a použitou metodiku farmakoekonomického hodnocení.

Utilita (*utility*) – Parametr, který kvantifikuje kvalitu života. Nabývá zpravidla hodnoty od 0 (kvalita života asociovaná se stavem s nulovou hodnotou zdraví - smrtí) do 1 (kvalita života asociovaná se stavem s maximální hodnotou zdraví). Některé zdroje utility generují i stavy se zápornou hodnotou – tj. stavy horší než smrt.

Hodnotitel (odborný pracovník) – pracovník sekce cenové a úhradové regulace, odpovídající za odbornou úplnost, správnost a odborné zpracování všech podkladů nezbytných pro průběh jemu přiděleného správního řízení, včetně hodnotící zprávy a přípravy rozhodnutí.

4. NAVAZUJÍCÍ VNITŘNÍ PŘEDPISY

Tato verze neobsahuje odkazy na vnitřní pokyny a formuláře.

5. SOUVISEJÍCÍ OBECNĚ PLATNÉ PŘEDPISY, NORMY A PŘEDPISY EVROPSKÉ UNIE

Zákon č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění a o změně a doplnění některých souvisejících zákonů, ve znění pozdějších předpisů („zákon o veřejném zdravotním pojištění“).

Vyhláška č. 376/2011 Sb., kterou se provádějí některá ustanovení zákona o veřejném zdravotním pojištění.

Vyhláška č. 386/2011 Sb., o seznamu referenčních skupin ve znění pozdějších předpisů.

Zákon č. 500/2004 Sb., správní řád, ve znění pozdějších předpisů („správní řád“)

STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV	SP-CAU-028 - W	Vydání: 1 Datum účinnosti: 1. 2. 2013 str. 3 z 16
Název: Postup pro hodnocení nákladové efektivity		

6. POSTUP

Každé farmakoekonomické hodnocení musí být strukturované tak, aby bylo možné zhodnotit jeho metodiku a postupy, které byly při hodnocení nákladů a přínosů uplatněny, a dále by mělo být zřejmé, jak byly hodnoceny vědecké důkazy, na kterých bylo dané farmakoekonomické hodnocení založeno. **Všechny vstupní veličiny, postupy nebo tvrzení musí být pro zachování přezkoumatelnosti doloženy patřičnými důkazy (zdroji). Hodnotitel zkontroluje, zda byly tyto nezbytné důkazy úplně a beze zbytku předloženy společně s farmakoekonomickým hodnocením. V případě, že tomu tak učiněno nebylo, nelze předložené farmakoekonomické hodnocení považovat za přezkoumatelné.**

Musí být současně zřejmé, která data byla převzata (přenesena) ze zdrojů mimo Českou republiku (viz kapitola o přenositelnosti 6.3). Pro provedení měření kvality života nebo výběru zdroje utility platí další pravidla (viz kapitola Způsoby měření kvality života 6.4).

Mezi obecné struktury každého farmakoekonomického hodnocení patří:

- Cíl farmakoekonomického hodnocení (otázka)
- Perspektiva hodnocení
- Časový horizont hodnocení
- Cílová populace
- Výběr vhodného typu a metodiky farmakoekonomického hodnocení, výběr výsledného parametru přínosu
- Popis hodnocené a srovnávané intervence
- Výběr srovnávané intervence (komparátor)

Vlastní provedení farmakoekonomického hodnocení zahrnuje:

- Oddělené vyjádření nákladů a přínosů a jejich případná diskontace
- Určení výsledku farmakoekonomického hodnocení
- Nejistota výsledku (analýza senzitivity, validace modelu)
- Závěr a interpretace výsledků

Tento postup stanovuje základní obecné požadavky na kvalitu farmakoekonomických hodnocení a základní postupy jejich hodnocení. Je ale možné připustit existenci jiného nedostatku, který z tohoto postupu přímo nevyplývá a který má přímý vliv na správnost provedeného farmakoekonomického hodnocení (především s ohledem na konkrétní individuální vlastnosti posuzovaných intervencí). Hodnotitel za pomoci Check-listu minimálních požadavků (F-CAU-028-01) provede nejprve vyhodnocení klíčových otázek. Každá negativní odpověď na klíčovou otázku znamená, že předložené farmakoekonomické hodnocení nelze považovat za správně nebo přezkoumatelně provedené. Hodnotitel následně postupuje podle jednotlivých bodů tohoto postupu a podrobně do hodnotící zprávy uvede případný nesoulad mezi předloženým farmakoekonomickým hodnocením a postupem nebo uvede, že daná část byla vypracována správně.

6.1. Obecné náležitosti farmakoekonomického hodnocení

Úvodem každého farmakoekonomického hodnocení autoři uvádějí, jaký cíl dané hodnocení má a jakým způsobem chce autor analýzy na tento cíl (otázku) odpovědět. Tato část není zcela nezbytná, nicméně z obsahu farmakoekonomického hodnocení musí jasně plynout, zda je obsahově určeno pro daný návrh (rozšíření podmínek úhrady, stanovení úhrady v navrhované indikaci, bonifikace/malifikace, apod.). V závěru autoři farmakoekonomického hodnocení zpravidla uvádějí, zda se jim podařilo vytyčeného cíle dosáhnout a na položené otázky odpovědět.

6.1.1. Perspektiva hodnocení

Každé farmakoekonomické hodnocení musí obsahovat hledisko, ze kterého byly hodnoceny náklady a přínosy hodnocené a srovnávané intervence. Existují dva základní typy perspektivy:

- a) perspektiva plátce zdravotního pojištění - náklady a přínosy jsou hodnoceny v kontextu vlivu daného onemocnění a jeho léčby na systém veřejného zdravotního pojištění. Zahrnuty jsou pouze ty náklady, které mají vliv na čerpání zdrojů veřejného zdravotního pojištění (v kontextu tohoto postupu pouze tyto náklady jsou relevantní).

STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV	SP-CAU-028 - W	Vydání: 1 Datum účinnosti: 1. 2. 2013 str. 4 z 16
Název: Postup pro hodnocení nákladové efektivity		

- b) celospolečenská perspektiva – náklady a přínosy jsou hodnoceny v kontextu vlivu daného onemocnění a jeho léčby hodnoceny na celou společnost (tj. v obecném měřítku). Zahrnuty jsou většinou všechny náklady asociované s onemocněním a jeho léčbou. Zpravidla jsou posuzovány i tzv. nepřímé náklady, jako je náklad na ztrátu produktivity, nebo náklady pacienta (doplatky apod.)

Pro potřeby prokázání nákladové efektivity podle §15 odst. 8 zákona o veřejném zdravotním pojištění je přípustná pouze perspektiva plátce zdravotního pojištění. Ostatní náklady mohou být informativně vyčísleny, ale musí být vyjádřeny zcela odděleně (včetně výsledku).

Hodnotitel zkontroluje, jaká perspektiva byla zvolena a zda zahrnuté náklady této perspektivě odpovídají. Zvolení jiné perspektivy, než plátce zdravotního pojištění nebo zahrnutí nerelevantních (např. nepřímých) nákladů do výsledku, způsobuje nesprávnost farmakoekonomického hodnocení.

6.1.2. Cílová populace

Cílová populace je pro účely tohoto postupu definována jako populace pacientů v podmínkách klinické praxe České republiky, kteří jsou uvažováni jako příjemci hodnocené intervence. Cílová populace musí být plně v souladu s požadovaným stanovením výše a podmínek úhrady hodnocené intervence. Tato populace musí být definována konkrétní navrhovanou indikací, pro kterou je žádána úhrada (např. indikačním omezením, popisem populace apod.).

Popis cílové populace by měl být za účelem plné přezkoumatelnosti proveden použitím např. základních demografických charakteristik (věk, pohlaví, atd.), charakteristik asociovaných s onemocněním (stádium onemocnění, závažnost, přítomnost komorbidit, rizikových faktorů apod.) a jiných specifických vlastností dané populace (očekávaná adherence k léčbě, špatná tolerance, přítomnost non-respondérů apod.). Obecné i specifické charakteristiky cílové populace, se musí co nejvíce shodovat s populací pacientů v podkladové studii - případné odlišnosti musí být jasně odůvodněny, diskutovány a zohledněny ve farmakoekonomickém hodnocení.

Cílová populace se tedy v konečném důsledku musí shodovat s populací studovanou ve farmakoekonomickém hodnocení. Pouze v takovém případě mohou být výsledky hodnocení relevantní pro danou cílovou populaci.

V řadě případů lze identifikovat určité rozdíly v přínosech (co se účinnosti nebo bezpečnosti týče) u specificky definovaných skupin pacientů. Tyto rozdíly mohou plynout nejen z výsledků podkladové studie s danou hodnocenou intervencí, ale také například na základě rozdílných vstupních rizik na podkladě empirických studií. Samotná existence podskupin je v řadě případů nejistá, založená na výsledcích sekundárních parametrů v podkladové studii, je tedy nezbytné nejdříve diskutovat klinický průkaz existence takové podskupiny. Hodnotitel tedy v první řadě vyhodnotí, zda je hodnocení podskupiny dostatečně dobře odůvodněné. Pokud lze na základě dostupných důkazů uzavřít, že existují výrazné a dostatečně robustní rozdíly v přínosech u definovaných podskupin pacientů, měla by být tato skutečnost ve farmakoekonomickém hodnocení vhodně posouzena. Doporučeným způsobem je provedení sub-analýzy všech takových podskupin samostatně (subset analysis), čímž dojde k vyspecifikování skupin pacientů, u kterých je hodnocená intervence nákladově efektivní a u kterých není. Pokud není sub-analýza provedena, a nákladová efektivita je u některé podskupiny neprokázána (např. v situaci kdy jsou přínosy nižší v porovnání s celou hodnocenou populací), hodnotitel takovou skutečnost zohlední při stanovení indikačního omezení. Tato skutečnost je v souladu s ustanovením § 39b odst. 10 zákona o veřejném zdravotním pojištění.

6.1.3. Časový horizont

Časový horizont je doba, po kterou jsou hodnoceny náklady a přínosy asociované s onemocněním a jeho léčbou. Časový horizont by měl být dostatečně dlouhý, aby umožnil spolehlivé a odůvodněné závěry týkající se hodnocení nákladů a přínosů porovnávaných intervencí. Náklady a přínosy musí být vždy měřeny ve stejném dlouhém časovém horizontu. Časový horizont by měl primárně korespondovat s délkou trvání onemocnění (u chronického onemocnění bude časový horizont delší než u akutního onemocnění, které nezanechává trvalé následky) s ohledem na dosavadní vědecký výzkum a zkušenosti v reálné klinické praxi srovnávaných intervencí. Pokud není možné použít správný časový horizont kvůli nedostatečnému průkazu přínosu léčby v delším časovém horizontu v podkladové studii (např. je pouze roční), je často nezbytné použít model v dlouhodobějším časovém horizontu a data v tomto horizontu vhodně extrapolovat. Současně je nutné zabývat se nejistotou takového postupu (viz. část 6.2.6). V případě, že autor zvolil kratší nebo delší časový horizont, než by byl zvolený s ohledem na tento postup, měl by přezkoumatelně prokázat, že tato skutečnost nevede k negativnímu ovlivnění výsledku farmakoekonomického hodnocení.

STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV	SP-CAU-028 - W	Vydání: 1 Datum účinnosti: 1. 2. 2013 str. 5 z 16
Název: Postup pro hodnocení nákladové efektivity		

Doporučení pro volbu časového horizontu:

Akutní onemocnění – často dny, týdny, rok – v závislosti na době trvání onemocnění.

Chronické onemocnění - např. roky, desítky let, velmi často celoživotní horizont – v závislosti na době trvání onemocnění.

Akutní onemocnění, které vede k poškození zdraví s dlouhodobějšími následky (komorbidity, léčba nežádoucích účinků apod.) – např. roky, desítky let, celoživotní horizont – v závislosti na době trvání následků.

Hodnotitel vyhodnotí, zda náklady a přínosy byly měřeny ve stejném časovém horizontu a zda byla délka časového horizontu správně zvolena v souladu s tímto postupem. Nesprávné provedení této části vede k nesprávnému výsledku farmakoekonomického hodnocení.

6.1.4. Typ farmakoekonomického hodnocení, jeho metodika a výsledný parametr přínosu

Volba základní metodiky (typu) farmakoekonomického hodnocení by měla být provedena s ohledem na zjištěný rozdíl přínosů v léčbě hodnocenou a srovnávanou intervencí a dále s ohledem na výběr výsledného parametru přínosu.

6.1.4.1. Analýza typu CMA

Analýza minimalizace nákladů je metoda založená na porovnání výše nákladů asociovaných s terapií hodnocené intervence s náklady asociovanými se srovnávanou intervencí v případech, kdy přínosy hodnocené a srovnávané intervence jsou prokazatelně srovnatelné. Relevantní jsou tedy pouze náklady. Srovnatelná výše přínosů musí být jasně podložena patřičnými důkazy (např. srovnávací studií typu *head-to-head* s dostatečnou robustností pro posouzení non-inferiority v hlavních klinických parametrech účinnosti a bezpečnosti, meta-analýza dostupných klinických studií – jde o srovnání nepřímé) a s řádným odůvodněním. Výsledkem analýzy CMA je úspora nákladů při použití méně nákladné intervence místo intervence nákladnější. Tato metoda má velmi omezené použití.

Hodnotitel při volbě analýzy tohoto typu prověří, zda volba CMA odpovídá tomuto postupu, tedy zda byla srovnatelnost diskutována a doložena a zda lze skutečně přínosy v hlavních klinických parametrech považovat za srovnatelné. V případě že srovnatelnost nebyla dostatečně dobře prokázána, nelze farmakoekonomické hodnocení v této metodice akceptovat. V takovém případě je vhodné použít metodiku analýzy CEA/CUA.

Zákon o veřejném zdravotním pojištění uvažuje situaci, kdy přínosy hodnocené intervence jsou v porovnání se srovnávanou intervencí vyšší a současně náklady asociované s hodnocenou intervencí jsou v porovnání se srovnávanou intervencí nižší. V takovém případě, kdy po odděleném vyjádření nákladů a přínosů nastane situace, že hodnocená intervence oproti srovnávané generuje vyšší přínos a současně je méně nákladná (je dominantní), lze takovou intervenci považovat za nákladově efektivní. V literatuře je tato situace popisována v souvislosti s analýzou typu CEA/CUA. Autor farmakoekonomického hodnocení se tedy v takovém případě nemusí podrobně zabývat výběrem výsledného parametru přínosu (je jedno, zda bude přínos vyhodnocen jako např. QALY, LYG nebo např. jako počet zlomenin apod.). Průkaz vyššího přínosu a nižších nákladů by však měl být zcela spolehlivý.

Avšak v situaci, kdy hodnocená intervence generuje vyšší přínosy a vyšší náklady, by měl být kladen zvláštní důraz na výběr vhodné metodiky (CEA/CUA) a výsledného parametru přínosu, ve kterém je provedeno finální vyhodnocení (ICER) analýzy:

6.1.4.2. Analýza typu CEA/CUA - výběr výsledného parametru přínosu

Souhrn: Preferované typy výsledného parametru přínosu (řazené sestupně od nejvíce preferovaného):

1. QALY
2. LYG (v případě že nelze použít QALY)
3. Zástupné parametry (v případě že nelze použít ani LYG - za podmínek uvedených dále)

STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV	SP-CAU-028 - W	Vydání: 1 Datum účinnosti: 1. 2. 2013 str. 6 z 16
Název: Postup pro hodnocení nákladové efektivity		

Odůvodnění:

Metodika analýzy typu CEA a CUA je v principu stejná. Je založena na odděleném vyjádření nákladů a přínosů. V podstatě jediným klíčovým rozdílem je výběr parametru, ve kterém se provede vyhodnocení celkového přínosu v léčbě – tedy terapeutického účinku léčby. Tento parametr je v tomto postupu definován jako výsledný parametr přínosu (*outcome*), jde vlastně o „jednotku“ přínosu (QALY, LYG, příhoda, hospitalizace atd.).

Podle definice ustanovení § 15 odst. 8 zákona o veřejném zdravotním pojištění by parametr, ve kterém by mělo být provedeno zhodnocení terapeutického účinku léčby, měl v sobě zahrnovat prodloužení života, zlepšení kvality života nebo zlepšení podstatného a měřitelného parametru příslušného onemocnění.

Zlepšení kvality života a prodloužení délky života jsou pro potřeby tohoto postupu označeny jako významné parametry. V literatuře hodnotící klinické parametry jsou mezi tzv. tvrdé parametry (*hard end-points*) ještě řazeny klinicky relevantní příhody (např. infarkt myokardu, fraktura femuru apod.), které mají zcela zásadní vliv na prognózu a další přirozený vývoj daného onemocnění. Tyto klinické parametry jsou proto řazeny na podobnou úroveň, jako je délka a kvalita života. Tato skutečnost ale spíše odráží rozdílný způsob interpretace tohoto typu parametru, jehož výsledkem jsou závěry pro způsoby léčby konkrétních pacientů tedy pro reálnou klinickou praxi za pomoci medicíny založené na důkazech, a nikoli závěry týkající se hrazení nebo nehrazení konkrétní terapie. Vliv na délku a kvalitu života je u klinických příhod nepřímý a je vlastně jen jednou ze součástí vývoje daného onemocnění. Naproti tomu parametry, které v sobě přímo zahrnují délku a kvalitu života (QALY, LYG) mohou komplexně vyhodnotit důsledky zavedení nové intervence do léčby daného onemocnění za celou dobu jeho trvání. Z tohoto důvodu je v literatuře a doporučených postupech zabývající se zdravotnickou ekonomikou a hodnocení technologií mezi významnými parametry (tzv. *final outcomes* = „konečné“ parametry přínosu) uvedeny pouze parametry délky a kvality života. Ostatní parametry jsou potom označovány za zástupné (*intermediate outcomes* = „přechodné“ parametry přínosu). Významné parametry jsou nadřazeny ostatním zástupným parametrům, parametr zahrnující délku i kvalitu života (QALY) má vyšší vypovídací hodnotu a je nadřazen parametru zahrnující pouze délku života (LYG).

Příklady významných parametrů:

QALY – Vyhodnocením terapeutického účinku spočívajícího v prodloužení délky a zlepšení kvality života v jednom parametru získáme právě QALY, tj. rok získaného života o plné kvalitě / plném zdraví. QALY samozřejmě bývá používáno i v případě, že terapie nemá vliv na délku života, ale pouze na jeho kvalitu. Potom je jeho výše dána pouze změnou hodnoty utility v čase (v průběhu terapie, apod.). QALY má nejlépe propracovanou metodiku, proto je uveden jako jediný doporučený parametr délky a kvality života.

LYG – Jde o parametr hodnotící pouze změnu délky života pacienta. Jde o rok získaného života navíc.

Ostatní parametry délky nebo kvality života (např. DALY) – Tyto parametry jsou během kategorizace léčiv velmi omezeně využívány. Ústav proto nedoporučuje jejich používání v předkládaných hodnoceních. V případě, že autor farmakoekonomického hodnocení shledá jejich použití za vhodné, je třeba, aby tuto skutečnost řádně odůvodnil a diskutoval hodnotu těchto parametrů pro interpretaci výsledku farmakoekonomického hodnocení a zda jde o parametry uznávané, etablované pro účel prokázání nákladové efektivity.

Posledním parametrem, ve kterém lze dle ustanovení § 15 odst. 8 zákona o veřejném zdravotním pojištění provést vyhodnocení terapeutického účinku, je **zlepšení podstatného a měřitelného kritéria příslušného onemocnění**. Tyto ostatní parametry jsou v tomto postupu označeny jako parametry zástupné. Již z definice v zákoně plyne, že by tento parametr měl být měřitelný, tj. také vyjádřitelný v číselné podobě. Důležitější je druhý požadavek na tento parametr a to, že by měl být podstatný pro dané onemocnění. Pro klinické parametry, které se používají v klinických studiích a na základě kterých jsou následně činěny závěry, platí specifická pravidla v souladu s principy medicíny založené na důkazech (EBM). Zástupný parametr by měl být validovaný s etablovaným spojením na významný parametr. To v kontextu tohoto postupu znamená, že by měl být prokázán vzájemný vztah (např. na podkladě empirické studie, apod.) mezi zástupným parametrem a významným parametrem, tedy že pozitivním ovlivněním zástupného parametru dochází v konečném důsledku k prodloužení života nebo zlepšení jeho kvality a tento vztah je odbornou veřejností všeobecně přijímán. Autor farmakoekonomického hodnocení by měl význam zástupného parametru pro délku a kvalitu života diskutovat, doložit vhodnými studiemi, jinak nelze mít takové spojení za prokázané. V případě, že by nebylo možné prokázat tento vztah mezi významným a zástupným parametrem použitým v daném hodnocení, nelze takové farmakoekonomické hodnocení akceptovat. V případě, že je možné použít

STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV	SP-CAU-028 - W	Vydání: 1 Datum účinnosti: 1. 2. 2013 str. 7 z 16
Název: Postup pro hodnocení nákladové efektivity		

více takových klinických parametrů, mají parametry, které jsou v klinických studiích označovány jako tvrdé parametry – tzv. „hard endpoints“ (např. infarkt myokardu, zlomenina) přednost před ostatními zástupnými parametry.

Při výběru konkrétní metody (CUA/CEA) a parametr přínosu by mělo být dále přihlíženo k těmto skutečnostem:

1) Různorodost přínosů

V řadě klinických studií není hodnocen pouze jeden parametr, ale několik parametrů různé úrovně, jak v účinnosti, tak v bezpečnosti léčby. Některé parametry mohou být významné, jiné zástupné. Problém nastává v situaci, kdy existují protichůdné dílčí přínosy:

Např.: Oproti komparátoru léčba hodnocenou intervencí lépe kompenzuje chronické onemocnění (je prokázáno, že lepší kompenzaci se prodlouží délka života), ale tato léčba současně vede k nežádoucím účinkům, které dlouhodobě snižují kvalitu života a mohou vést u některých pacientů ke vzniku takových komplikací, které život v konečném důsledku zkracují. Navíc je třeba tyto komplikace léčit jinou terapií (tj. jsou generovány další náklady).

V takovém případě, pokud by nákladová efektivita metodou CEA byla založena pouze na parametru zlepšení kompenzace, by nebyly přínosy komplexně vyhodnoceny, čímž by došlo k zásadnímu podhodnocení poměru nákladů a přínosů. V případě různorodosti přínosů je proto nezbytné, aby nákladová efektivita byla hodnocena vždy v jednom souhrnném významném parametru (většinou podle situace QALY nebo LYG).

2) Důkazy o délce nebo kvalitě života

U řady onemocnění nejsou vůbec dostupné údaje o kvalitě života jednotlivých zdravotních stavů daného onemocnění (tzv. hodnoty utility) nebo **neexistuje empirický přepočít**, díky kterému by změna v zástupném parametru mohla být na změnu v délce/kvalitě života převedena. V takovém případě nelze významné parametry QALY a LYG číselně určit a je třeba jako poslední možnost provést zhodnocení pouze v zástupném parametru. Mělo by jít však, jak je uvedeno výše, o parametr podstatný, s validovaným a etablovaným spojením s délkou nebo kvalitou života.

Postup pro výběr vhodné metodiky farmakoekonomického hodnocení a výběr vhodného výsledného parametru přínosu shrnuje příloha č. 1 tohoto postupu – rozhodovací strom.

Hodnotitel při hodnocení předložené analýzy postupuje v souladu s touto částí. Zaměřuje se na volbu výsledného parametru přínosu podle výše uvedeného rozhodovacího stromu, prověřuje dostupné důkazy o délce a kvalitě života a ověřuje odůvodnění výběru autorem farmakoekonomického hodnocení. V případě nesouladu zvolené metodiky nákladové efektivity nebo výběrem výsledného parametru přínosu nelze předložené farmakoekonomické hodnocení považovat za správně provedené.

6.1.4.3. Ostatní typy farmakoekonomických analýz

Ostatními typy farmakoekonomických hodnocení jsou *cost-benefit analysis* (CBA) a *cost-consequence analysis* (CCA).

CBA – Finanční náklady vynaložené na intervenci se porovnávají s přínosy, které jsou také vyjádřené v peněžních jednotkách. Vzhledem k tomu, že právní řád České republiky nijak nedefinuje hodnotu jednotlivých typů přínosů v Kč, není tento typ analýzy pro potřeby prokázání nákladové efektivity přípustný.

CCA – Náklady a přínosy intervence jsou prezentovány odděleně - komplexní posouzení hodnoty výsledku farmakoekonomického hodnocení je tak přeneseno na čtenáře/posuzovatele. Vzhledem k tomu, že během správného řízení je třeba prokázat, zda hodnocená terapie je nebo není nákladově efektivní (tj. při započtení všech relevantních nákladů a přínosů), je nezbytné, aby předložené farmakoekonomické hodnocení obsahovalo jasný výsledek (např. ve formě ICER, jak plyne z dílce ustanovení § 15 odst. 8 zákona o veřejném zdravotním pojištění). Z tohoto důvodu není tento typ analýzy pro potřeby prokázání nákladové efektivity přípustný. ICER však není nutno stanovovat v případě, kdy je hodnocená intervence *dominant* nebo *dominated*. Oddělené vyjádření nákladů a přínosů je nicméně nezbytné jako předstupeň tvorby výsledku analýzy typu CEA/CUA.

6.1.5. Zdrojová data o klinických přínosech

Zdrojová data o přínosech intervence (podkladové studie) mohou pocházet z meta-analýz, klinických studií předregistračních (většinou fáze III. klinického hodnocení), ze studií z reálné klinické praxe (registr,

STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV	SP-CAU-028 - W	Vydání: 1 Datum účinnosti: 1. 2. 2013 str. 8 z 16
Název:	Postup pro hodnocení nákladové efektivity	

observační studie) nebo z ostatních studií. Důkazy z běžné (reálné) klinické praxe, pokud jsou validní a ověřitelné, jsou žádoucím zdrojem dat o přínosech intervence, protože hodnotí přínosy v běžných podmínkách klinické praxe u cílové skupiny pacientů a v běžném dávkování. Na základě těchto výsledků lze posoudit, zda a jak se přínosy v léčbě v běžné klinické praxi odlišují od výsledků z kontrolovaných podmínek registrační studie. Důkazy o účinnosti a bezpečnosti v běžné klinické praxi jsou vyžadovány zákonem o veřejném zdravotním pojištění v rámci stanovení trvalé úhrady vysoce inovativních léčivých přípravků.

Výběr vhodné podkladové studie by měl být proveden s ohledem na co nejvyšší úroveň a validitu vědeckého důkazu. Obecně má přímé srovnání (studie typu *head-to-head*, registr léčby s hodnocenou i srovnávanou intervencí) přednost před nepřímým srovnáním. Záleží ale na skutečné kvalitě vědeckého důkazu (viz dále).

Dle Oxford centre for EBM 2011 je doporučeno hodnotit úroveň vědeckého důkazu za účelem prokázání terapeutického přínosu podle typu podkladové studie následovně:

1. úroveň*: Systematické review randomizovaných studií (meta-analýza)
2. úroveň*: Randomizované studie nebo observační studie s dramatickým efektem
3. úroveň*: Nerandomizované kontrolované studie nebo Follow-up studie**
4. úroveň*: Případové studie a jejich série, studie případů a kontrol, studie s historickou kontrolou**
5. úroveň: Úvaha založená na mechanismu

* Úroveň může být snížena na základě kvality, přesnosti, nepřímosti srovnání studie, na základě nekonsistence mezi studiemi nebo v případě, že je absolutní efekt velmi malý. Úroveň naopak může být zvýšena, pokud je velikost prokázaného efektu velmi velká.

**V dané úrovni má systematické review obecně přednost před jednotlivými studiemi

Pokud je zvoleno nepřímé srovnání (*indirect comparison*) musí být provedeno s podkladovými studiemi, jejichž populace jsou co nejvíce srovnatelné - design těchto studií a srovnatelnost jejich populací musí být řádně zhodnoceny autorem farmakoekonomického hodnocení. Při nepřímém srovnání tedy musí být diskutována otázka limitace plynoucí z nepřímého srovnání např. nehomogenita dat i srovnávané populace.

Při konstrukci farmakoekonomického hodnocení na podkladě dat z běžné klinické praxe ČR je doporučeným postupem předložení separátních scénářů – jeden scénář založený na výsledcích publikovaných dat (nejčastěji registračních studií) a druhý scénář založený na výsledcích dat z běžné klinické praxe. Autor farmakoekonomického hodnocení by následně měl provést diskusi všech odlišností – rozdílnosti výsledků, rozdílnosti populací, rozdílnosti terapeutických a diagnostických postupů, konkomitantní terapie apod.

Hodnotitel ověří, zda je farmakoekonomické hodnocení založeno na nejvyšší dostupné úrovni a validitě odborných důkazů v souladu s principy medicíny založené na důkazech a v souladu s touto částí. Pokud tomu tak není, nelze předložené hodnocení považovat za správně provedené.

6.1.6. Popis hodnocené a srovnávané intervence

Popis obsahuje všechny vlastnosti hodnocené a srovnávané intervence relevantní pro vlastní farmakoekonomické hodnocení. Především popis účinnosti, bezpečnosti a ostatních vlastností, pokud mají vliv na přínosy intervence (compliance, dávkování, pravidla pro nasazení, přerušení a vysazení léčby, apod.). Dále obsahuje popis populace z podkladové studie a zhodnocení porovnatelnosti (komparability) s cílovou populací.

Neuvedení popisu není vadou, pokud lze z předložených důkazů nebo ostatních částí předloženého farmakoekonomického hodnocení dohledat nezbytné informace, které byly během hodnocení použity nebo uvažovány. Pokud nebude popis uveden, může být analýza posouzena jako nepřezkoumatelná.

6.1.7. Výběr srovnávané intervence (komparátoru)

Srovnávaná intervence (komparátor) je terapeutický postup, který je v terapii daného onemocnění cílové skupiny pacientů přijímán jako obvyklý pro dané stádium onemocnění a linii jeho léčby a je současně hrazen z prostředků zdravotního pojištění vč. tzv. off-label indikací, pokud jsou hrazeny. Pokud existuje více takových obvyklých intervencí, nebo nelze jednoznačně říci, která intervence je přijímána jako obvyklá, nebo u významné části pacientů se používá i jiný typ intervence, mělo by být v předloženém farmakoekonomickém hodnocení přítomno srovnání proti více komparátorům (*multiple-treatment comparison*). Pokud se hodnocená intervence přidává k současné terapii (tzv. *add-on* terapie) za účelem např. zlepšení výsledků léčby, měl by zpravidla autor farmakoekonomického hodnocení provést srovnání

STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV	SP-CAU-028 - W	Vydání: 1 Datum účinnosti: 1. 2. 2013 str. 9 z 16
Název: Postup pro hodnocení nákladové efektivity		

stavu s *add-on* terapií oproti stavu bez *add-on* terapie. V případě, že prokazatelně neexistuje aktivní komparátor (např.: hodnocená intervence se používá v poslední linii léčby), mělo by hodnocení být provedeno porovnáním stavů s hodnocenou intervencí a bez hodnocené intervence.

Hrazený terapeutický postup znamená, že jde o LP/PZLÚ nebo jiný terapeutický postup, který je trvale hrazený z prostředků zdravotního pojištění. Nejde tedy o LP/PZLÚ hrazený na základě výjimečných úhradových mechanismů jako je dočasná úhrada vysoce inovativního léčivého přípravku nebo mimořádnou nenárokovatelnou úhradou pro konkrétního pacienta podle § 16 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Ústav zároveň nedoporučuje jako komparátor volit LP/PZLÚ hrazené v rámci ústavní péče z lékového paušálu (jejich náklady však například mohou v odůvodněných případech vstupovat do kalkulace nákladů hodnoceného zdravotního stavu). V těchto případech nebyla nákladová efektivita prokázána a jejich komparováním by došlo k přeskočení jedné části posouzení nákladové efektivity při vstupu do systému zdravotního pojištění.

Výběr komparátoru musí být řádně odůvodněn na základě dostupných doporučených postupů, klinických studií a klinických *review* s ohledem na reálnou klinickou praxi v České republice. Úvahy, které autora farmakoekonomického hodnocení vedly k volbě konkrétního komparátoru, by měly být jasně popsány a doloženy důkazy.

Hodnotitel provede vyhodnocení podle výše uvedeného postupu, zejména vyhodnotí doporučené postupy léčby, zda jsou jednotlivé způsoby léčby (farmakologické i nefarmakologické) hrazeny a za jakých podmínek. Ověřit tedy, že byla srovnávaná intervence zvolena správně. V případě, že srovnávaná intervence nebyla správně zvolena, nelze považovat farmakoekonomické hodnocení za správně provedené. V případě, že chybí údaje o nákladové efektivitě proti dalším relevantním komparátorům (tedy nebylo provedeno správné srovnání proti více komparátorům), nebyla nákladová efektivita proti těmto způsobům léčby prokázána. Tato situace může být například zohledněna v indikačním omezení, pokud tento postup neodporuje ostatním důkazům (především důkazům o účinnosti a bezpečnosti u takto omezené skupiny pacientů).

6.2. Vlastní provedení farmakoekonomického hodnocení

6.2.1. Určení nákladů (costing)

S ohledem na zvolenou perspektivu plátce by měl autor farmakoekonomického hodnocení identifikovat všechny náklady relevantní pro dané onemocnění (obzvláště ty, co negativně ovlivňují vlastní výsledek farmakoekonomického hodnocení – tedy jejich nezapočtením dochází ke zlepšení výsledku).

Relevantními náklady jsou:

Medicínské přímé náklady – všechny náklady, které jsou vynakládány ze zdravotního pojištění na diagnostiku a léčbu předmětného onemocnění - zpravidla náklady na léčbu hodnocenou/srovnávanou intervencí, náklady na diagnostiku, náklady na hospitalizaci, náklady na léčbu asociovaných onemocnění, komplikací nebo příhod, apod.

Nemedicínské přímé náklady – ostatní náklady, které jsou prokazatelně vynakládány ze zdravotního pojištění v souvislosti s předmětným onemocněním.

Jak již bylo uvedeno v části 6.1.1, nepřímé náklady nejsou v souladu s perspektivou plátce, a proto nemohou vstupovat do výpočtu výsledku hodnocení.

Náklady se odvíjejí od výše úhrady ze zdravotního pojištění (tzv. jednotkové náklady) a frekvence jejich čerpání (*resource use*). Výpočet nákladů by měl být proveden takovou formou, aby bylo možné přezkoumat, jakým přesným způsobem byly náklady určeny.

Doporučený postup pro určení nákladů je následující:

a) Údaje o čerpání zdrojů

Čerpání zdroje by mělo být vyjádřeno obvyklými nepeněžními jednotkami (počet vyšetření lékařem za rok, počet dnů hospitalizace za rok apod.) a měla by být uvedena jeho četnost na průměrného pacienta za definovanou časovou jednotku. Vždy by mělo být doloženo, odkud byly údaje o čerpání zdrojů získány. Přednost má validní hodnocení čerpání péče pacienty v běžné klinické praxi (např. metoda *micro-costing* – tedy studie hodnotící čerpání zdrojů reálnými pacienty s daným onemocněním, zdravotním stavem atd.) nebo průměrných hodnot čerpané péče (nebo přímo nákladů) získaných procesem DRG (pokud je

STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV	SP-CAU-028 - W	Vydání: 1 Datum účinnosti: 1. 2. 2013 str. 10 z 16
Název: Postup pro hodnocení nákladové efektivity		

dostatečně určité a relevantní) před odhadovanými údaji, které byly poskytnuty odborným panelem (*expert panel*).

Pokud byl použit panel expertů, autor farmakoekonomického hodnocení by měl pro zachování přezkoumatelnosti předložit jmenné složení odborného panelu, případně obsah vyjádření jednotlivých odborníků. Složení odborného panelu by mělo reflektovat léčbu onemocnění v běžné klinické praxi, tj. zastoupení by měli být lékaři ze zdravotnických zařízení, ve kterých lze očekávat nejvyšší počet pacientů s daným onemocněním s ohledem na poměrné rozložení v České republice a kteří mají zkušenost s léčbou takových pacientů. Počet expertů by měl reflektovat situaci výskytu daného onemocnění a měl by být jasně zdůvodněn.

Příklady:

Pokud je léčba prováděna rovnoměrně ve dvou centrech v ČR, měli by být zastoupeni experti z obou center.

Pokud je léčba prováděna v 50 zdravotnických zařízeních celé České republiky, měli by být zastoupeni experti rovnoměrně z různých geografických oblastí.

Čím větší incidence onemocnění, tím více expertů by mělo být zastoupeno (např. počet 2 expertů může stačit u ultra-orphan onemocnění kde je diagnostikováno v celé ČR celkem 5 pacientů, ale nemusí být dostatečné u onemocnění jako je diabetes mellitus nebo asthma, kterými trpí stovky tisíc pacientů).

b) Jednotkové náklady

Jednotkám čerpaného zdroje autor farmakoekonomického hodnocení přiřadí výši úhrady (jednotkové náklady), která je získána z aktuálního číselníku výkonů, DRG (pokud existuje) nebo Seznamu cen a úhrad SÚKL. Autor by měl za účelem přezkoumatelnosti uvést datum platnosti použitého zdroje. Jako zdroj výše úhrady hodnocené intervence by měl být použit návrh žadatele nebo v případě revizního správního řízení poslední návrh výše úhrady dle SÚKL, který je součástí spisu (v úhradě pro konečného spotřebitele, tedy skutečný náklad čerpaný z pojištění).

Výše nákladu je následně určena jako součin výše úhrady ze zdravotního pojištění za jednotku čerpaného zdroje a počtu jednotek čerpaného zdroje za definované časové období.

Náklady (například jejich vážený průměr, případně průměr) jsou následně použity přímo pro výpočet nákladové efektivity nebo vzaty do farmakoekonomického modelu jako jeden ze vstupních parametrů. Při statistickém zpracování dat o nákladech (zejména čerpání zdrojů) by měl autor farmakoekonomického hodnocení uvažovat nejistotu údajů při jejich sbírání. Interval spolehlivosti (nebo jiný ukazatel nejistoty daný rozptylem dat) by měl být následně uvažován v analýze senzitivity (viz dále).

Hodnotitel provede podle výše uvedené části kontrolu postupu a struktury a typu uvažovaných nákladů. Zaměří se na identifikaci dalších nákladů, které by relevantně měly být započteny. Pokud prokazatelně existují další typy nákladů, které by započtením mohly negativně ovlivnit výsledek farmakoekonomického hodnocení (např. nebyly započteny náklady na léčbu nežádoucích účinků hodnocené intervence, nebyly uvažovány náklady na nezbytné diagnostické testy, apod.), nelze předložené farmakoekonomické hodnocení považovat za správně provedené, neboť nelze přezkoumat (nemusí být známa ani výše nákladu a frekvence jeho spotřeby), zda by započtením takového nákladu nedošlo k negativnímu výsledku, tedy že by hodnocená intervence nebyla nákladově efektivní.

V případě, že byly uvažovány a započítány náklady v rozporu s perspektivou plátce zdravotního pojištění, nelze předložené farmakoekonomické hodnocení považovat za správné.

6.2.2. Určení přínosů

Přínosy hodnocené a srovnávané intervence v předem definované výsledné jednotce přínosu se určí přímo na základě podkladových studií a/nebo jako výsledek během modelace nákladů a přínosů ve vhodném farmakoekonomickém modelu. Stejně jako pro farmakoekonomické modely platí, že určení přínosů v základním scénáři by mělo co nejvíce reflektovat běžnou klinickou praxi daného onemocnění a mělo by být založeno na vhodných zdrojových datech a předpokladech. Více viz část 6.2.4.

6.2.3. Diskontace

Diskontace je metoda používaná k úpravě budoucích nákladů a přínosů na jejich současnou tržní hodnotu. Obvyklou výší diskontní sazby (dle České farmakoekonomické společnosti) je 3 % ročně pro náklady a přínosy nad jeden rok. Pokud se použije jiná míra diskontace, nebo se nepoužije vůbec, měl by toto autor farmakoekonomického hodnocení řádně odůvodnit. Diskontace se provádí, pokud je časový horizont delší než jeden rok. V dlouhých časových horizontech (např. celoživotním) má výše diskontní sazby velmi výrazný vliv na výsledek farmakoekonomického hodnocení. Pro analýzu senzitivity je doporučeno uvést scénáře bez diskontní sazby (0%) a scénář s např. 5% diskontní sazbou (jedná se o metodickou nejistotu, viz dále).

STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV	SP-CAU-028 - W	Vydání: 1 Datum účinnosti: 1. 2. 2013 str. 11 z 16
Název: Postup pro hodnocení nákladové efektivity		

6.2.4. Farmakoekonomický model

Model umožňuje rozsáhle a dlouhodobě posuzovat variabilní a dosud plně nevyhodnocené scénáře vývoje onemocnění v souvislosti s použitím hodnocené a srovnávané intervence. Modely by měly být vytvářeny pro prostředí zdravotního systému České republiky, nebo na něj zcela adaptovány (při zachování pravidel přenositelnosti dat a zároveň s ohledem na dostupnost lokálních dat).

Součástí modelu by měly být všechny podstatné údaje, klíčové předpoklady a zdrojová data, které vstupují do modelu a významně ovlivňují jeho výsledek. Musí být podrobně popsána metodika modelu a dále musí být jasně vysvětleno, jakým způsobem jsou proměnné hodnoty zpracovávány a statisticky vyhodnocovány. Autor farmakoekonomického hodnocení by tedy měl uvést takové údaje, které zajistí transparentnost a reprodukovatelnost modelace.

Hodnotitel během hodnocení verifikuje všechny relevantní údaje včetně použité metodiky a designu modelu, což by mělo zajistit přezkoumatelnost postupu modelace. Autor farmakoekonomického hodnocení proto musí všechny údaje opatřit patřičnými důkazy. V případě, že nebyly důkazy předloženy, popis modelu nebyl proveden takovým způsobem, že by byla zajištěna transparentnost a reprodukovatelnost modelace, nelze předložené farmakoekonomické hodnocení považovat za přezkoumatelné.

Základní nastavení modelu (základní scénář) by mělo co nejvíce reflektovat současnou klinickou praxi daného onemocnění a mělo by být založeno na nejvíce relevantních dostupných důkazech a odůvodněných klíčových předpokladech.

Pokud autor farmakoekonomického hodnocení pro základní scénář zvolí méně pravděpodobné klíčové předpoklady, které ale současně méně negativně ovlivňují výsledek farmakoekonomického hodnocení než jiné pravděpodobnější a odůvodněnější předpoklady, jedná se o nesprávné provedení. To i v případě, že více odůvodněné a pravděpodobné klíčové předpoklady jsou následně zohledněny v analýze senzitivity. Analýza senzitivity nemůže zahrnovat předpoklady, které měly být uvažovány během základního scénáře, který je právě nejvíce odůvodněným a pravděpodobným scénářem. Hodnotitel tedy ověří odůvodněnost a existenci všech předpokladů a skutečností, které by měl základní scénář zahrnovat (např. chybí zcela zahrnutí vlivu nežádoucích účinků léčby, chybí jeden ze zdravotních stavů, pravděpodobnost přechodu z jednoho stavu do druhého je ve skutečnosti jiná, model udává pouze jednosměrnou cestu z jednoho stavu do druhého, přestože tomu tak objektivně není, atd.). V případě, že některá taková skutečnost s potenciálem zásadního vlivu na výsledek farmakoekonomického hodnocení nebyla řádně zohledněna, nelze považovat předložené hodnocení za správné provedené.

Modely jsou zejména vhodné, pokud podkladová studie s reálnými daty neumožňuje posouzení ve zvolené metodice, výsledném parametru přínosu nebo časovém horizontu.

Příklady běžných typů modelů:

Rozhodovací strom – Obsahuje pouze jednocestný strom jednotlivých zdravotních stavů

Markovův model – Modelace je prováděna v cyklech, přechody mezi zdravotními stavy nejsou výlučně jednocestné

Mikro-simulační (Monte-Carlo) model – Během modelace se na základě pravděpodobnosti a distribuce mění vstupní hodnoty (simulace tedy probíhá mezi krajními hodnotami vstupních parametrů danými např. intervaly spolehlivosti apod.)

Dynamic Transmission model – Populační model hodnotící většinou vývoj infekčních onemocnění, způsobu nákazy a přenosu infekce v populaci, preventivní programy (očkování) apod.

Model je používán:

- Pokud je nutná extrapolace výsledků ze selektované populace podkladové klinické studie (RCT fáze III. aj.) na širší populaci v běžné klinické praxi.
- Pokud je nezbytná extrapolace dat pro delší časový úsek odpovídající zvolenému časovému horizontu, než byla délka sledování v podkladové studii.
- Pokud je nezbytné kombinovat data různé povahy a kvality (přínosy v účinnosti, přínosy v bezpečnosti, vliv na kvalitu života).
- Pokud je nezbytné modelací získat výsledný parametr přínosu s vyšší vypovídací hodnotou pro dané onemocnění (QALY nebo LYG).

STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV	SP-CAU-028 - W	Vydání: 1 Datum účinnosti: 1. 2. 2013 str. 12 z 16
Název: Postup pro hodnocení nákladové efektivity		

6.2.5. Určení výsledku farmakoekonomického hodnocení

Výsledek farmakoekonomického hodnocení se vyjádří podle jeho povahy následovně:

- V případě provedené analýzy minimalizace nákladů jako rozdíl nákladů hodnocené intervence a nákladů srovnávané intervence.
- V případě, kdy je po provedeném hodnocení zjištěno, že je hodnocená intervence v porovnání se srovnávanou intervencí méně nákladná a přitom generuje větší přínosy, autor farmakoekonomického hodnocení uvede vedle těchto hodnot informaci, že je hodnocená intervence dominantní.
- V případě, že je hodnocená intervence více nákladná a přitom generuje větší přínosy oproti srovnávané intervenci, měl by být výsledek vyjádřen jako ICER (incremental cost-effectiveness ratio). Pro výpočet ICER platí následující obecný vzorec:

$$ICER = (NÁKLADY_{HI} - NÁKLADY_{SI}) / (PŘÍNOSY_{HI} - PŘÍNOSY_{SI})$$

HI – hodnocená intervence

SI – srovnávaná intervence

ICER vyjadřuje množství finančních jednotek v Kč, které je třeba vynaložit z prostředků zdravotního pojištění k získání další jednotky *outcome* navíc.

- V případě, že je hodnocená intervence méně nákladná, ale přitom generuje menší přínosy oproti srovnávané intervenci, vyjádří se výsledek jako ICER obdobně dle bodu 6.2.5 c). Současně se uvede skutečnost, že hodnocená intervence je méně přínosná než srovnávaná intervence. Vzhledem k dikci ustanovení §15 odst. 8 zákona o veřejném zdravotním pojištění, nelze takovou hodnocenou intervenci považovat za nákladově efektivní.

Hodnotitel prověří, jakým způsobem byly výsledky uvedeny. Pokud jsou výsledky uvedeny jinou formou, díky které je nelze správně diskutovat, interpretovat a rozhodnout o nákladové efektivitě hodnocené intervence, nelze předložené farmakoekonomické hodnocení považovat za správně provedené.

6.2.6. Nejistota výsledku farmakoekonomického hodnocení

Během každého farmakoekonomického hodnocení je pracováno s určitou úrovní nejistoty a variability (ať už na straně vstupních hodnot, nebo vlastního způsobu provedení). Proto by každé farmakoekonomické hodnocení mělo být validováno takovým způsobem, aby hodnoty výsledků zjištěné během hodnocení v *base-case* byly spolehlivé, tj. že vypočtený / modelovaný přínos (*outcome*) a vypočtené / modelované náklady budou co nejvíce blízké reálné klinické praxi. Základním postupem, který hodnotí nejistotu výsledku farmakoekonomického hodnocení, je analýza senzitivity. Zvláštním typem jsou postupy při validaci farmakoekonomických modelů.

6.2.6.1. Analýza senzitivity

Analýza senzitivity je postup, který analyzuje (identifikuje) zdroje nepřesnosti a nejistoty ve farmakoekonomickém hodnocení a následně je kvantifikuje a prověřuje jejich vliv na hodnotu výsledku farmakoekonomického hodnocení. Účelem analýzy senzitivity je posoudit, zda jsou výsledky v základním scénáři spolehlivé (robustní), nebo že jsou výsledky velmi nejisté. Teprve na základě výsledků analýzy senzitivity lze činit odůvodněné závěry o nákladové efektivitě hodnocené intervence. Analýza senzitivity je proto nedílnou součástí každého farmakoekonomického hodnocení. Měla by zahrnovat každou nepřesnost nebo nejistotu, která má vliv na výsledek farmakoekonomického hodnocení (obzvláště ve smyslu negativního ovlivnění výsledku).

Základní typy nejistoty ve farmakoekonomickém hodnocení:

- Parametrická nejistota – jde o nejistotu všech proměnlivých vstupních parametrů, jako je účinnost a bezpečnost (pravděpodobnosti přechodů, snížení výskytu určitého klinického parametru, snížení hodnoty určitého klinického parametru, apod.), velikost nákladů, hodnoty utility atd.
- Metodická nejistota – jde o nejistotu použitého postupu ve farmakoekonomickém hodnocení, jako je použití různého typu analýzy (např. CMA místo CEA), nejistota daná různým způsobem diskontace nákladů a přínosů, nejistota daná různým designem modelu (např. nezahrnutí určitého zdravotního stavu, zohlednění jiného vývoje onemocnění), nejistota daná různým způsobem extrapolace dat z podkladové studie (jak v čase, tak na odlišnou populaci) atd.

Doporučený postup pro identifikaci a kvantifikaci nejistoty:

Před vlastním provedením analýzy senzitivity by autor farmakoekonomického hodnocení měl nejdříve řádně identifikovat nejistotu a kvantifikovat její velikost (tedy určit hranice, kam nejistota sahá). Vhodným postupem

STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV	SP-CAU-028 - W	Vydání: 1 Datum účinnosti: 1. 2. 2013 str. 13 z 16
Název: Postup pro hodnocení nákladové efektivity		

je provedení revize dostupných literárních zdrojů a klinických studií (např. hodnota utility z nejvíce vhodného zdroje se použije pro základní scénář, ostatní nalezené krajní hodnoty se použijí pro analýzu senzitivity apod.). Velmi vhodným postupem je dále použití intervalů spolehlivosti pro parametry, kde byly tyto intervaly stanoveny a jsou dostupné, nebo použití jiných ukazatelů rozptylu dat jako krajních hodnot nejistoty (např. medián hodnoty parametru se použije pro základní scénář, rozmezí intervalu spolehlivosti se použije pro analýzu senzitivity apod.) Již méně vhodným, ale akceptovatelným způsobem, je diskuse a názor panelu odborníků na danou problematiku, který by měl být doložen obdobně jako panel expertů v části 6.2.1. Vyjádření a použití rozmezí nejistoty např. $\pm 5\%$, $\pm 30\%$ apod. je vhodné k identifikaci nejvíce nejistých parametrů (tedy k identifikaci parametrů, na jejichž změnu je výsledek farmakoekonomického hodnocení nejvíce citlivý), nikoli však ke kvantifikaci nejistoty a určení její hranice.

Co se týče nákladů na LP/PZLÚ, je obtížné identifikovat/kvantifikovat nejistotu danou změnou úhrady v budoucnosti. Ústav například doporučuje v případě blízkého vstupu generik / biosimilars do dané skupiny postihnout nejistotu daného nákladu na v budoucnu generifikovaný LP/PZLÚ nastavením spodního rozmezí tohoto parametru v analýze senzitivity ve výši očekávaného snížení úhrady; (např. -32% resp. -15% z původní úhrady apod.).

Doporučený postup pro vyhodnocení vlivu nejistoty na výsledek (vlastní analýza senzitivity):

a) Jednocestná analýza senzitivity (one-way)

Jde o nejjednodušší typ analýzy. Měněn je vždy jen jeden nezávislý parametr nebo postup, ve kterém existuje nejistota. Nastavení této změny by mělo reflektovat velikost existující nejistoty (viz doporučený postup pro identifikaci a kvantifikaci nejistoty). Výsledek jednocestné analýzy je následně možno vyjádřit sestupně v diagramu (tzv. tornádový diagram / graf). Tento diagram ukazuje vliv změny parametru na výsledek (tj. váhu jednotlivých nejistot).

Jednocestná analýza je vhodná pro vyhodnocení metodické nejistoty. V tomto případě jde o analýzu jednotlivých scénářů farmakoekonomického hodnocení (tzv. *scenario analysis*) – např. je vyhodnocena separátně diskontace 5%, potom diskontace 0%, nastavení modelu bez určitého stavu, nastavení modelu s jiným způsobem extrapolace dat apod.

Jednocestná analýza senzitivity však neumožňuje popsat a vyhodnotit nejistotu pramenící z kombinace jednotlivých proměnných vstupních parametrů (tedy kombinovanou parametrickou nejistotu). Kombinací dílčí nejistoty jednotlivých vstupních parametrů lze získat zcela odlišné výsledky analýzy senzitivity (jde vlastně o další typ nejistoty, který jednocestná analýza neumožňuje vyhodnotit). Využití jednocestné analýzy senzitivity je proto u parametrické nejistoty velmi omezené a slouží např. jako zdroj údajů o dílčí nejistotě pro následné vyhodnocení v analýze vícecestné nebo nejlépe probabilistické.

b) Vícecestná analýza senzitivity (multi-way)

Tento způsob analýzy senzitivity je doporučen pro vyhodnocení parametrické nejistoty v případě, kdy autor nemohl z jakýchkoli důvodů použít analýzu probabilistickou. V tomto typu analýzy senzitivity je měněno více parametrů v jednom časovém okamžiku v závislosti na existující nejistotě (např. v nejvíce nejistých parametrech zjištěných v jednocestné analýze senzitivity). Vzhledem k složitějšímu provedení a interpretaci je vhodné autorem farmakoekonomického hodnocení publikovat výsledky tohoto typu analýzy senzitivity alespoň ve dvou scénářích:

- Nejvíce pesimistický scénář (*worst-case*) – kdy se všechny parametry nacházejí v hodnotách, které vedou k nejvíce nepříznivému výsledku analýzy senzitivity.
- Nejvíce optimistický scénář (*best-case*) - kdy se všechny parametry nacházejí v hodnotách, které vedou k nejvíce příznivému výsledku analýzy senzitivity.

Další možností je naráz vyhodnotit pouze takové parametry, které představují zdroj největší nejistoty, tento postup je však k ostatním parametrům a velikosti jejich nejistoty nutno dobře odůvodnit.

Ve farmakoekonomickém hodnocení by měl potom autor provést jasnou diskusi, která zhodnotí pravděpodobnost daných scénářů (např. v kontextu zdrojové literatury, panelu expertů apod.).

c) Probabilistická analýza senzitivity (PSA)

Jde o doporučený a preferovaný způsob vyhodnocení parametrické nejistoty (vzhledem k největší vypovídací hodnotě a snadné interpretaci výsledků). PSA je analýza, během které jsou hodnoceny všechny nejistoty a nepřesnosti v parametrech najednou. PSA je založena na vytvoření velkého počtu simulací na základě měnících se hodnot vstupujících do simulace (tzv. Monte Carlo simulace). Vstupní hodnoty jsou náhodně měněny dle předem definovaného rozmezí. Výběr hodnoty parametru z daného rozmezí je

STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV	SP-CAU-028 - W	Vydání: 1 Datum účinnosti: 1. 2. 2013 str. 14 z 16
Název: Postup pro hodnocení nákladové efektivity		

prováděn na základě pravděpodobnosti rozložení dat (tzv. distribuce). Je proto nezbytné aby autor farmakoekonomického hodnocení popsal a zdůvodnil, jaký typ rozložení byl během modelace PSA uvažován (např. standardní / triangulární, beta, gamma apod.) Následně je určen výsledek farmakoekonomického hodnocení dle tohoto nastavení a provedeno několikanásobné opakování (např. 1000 simulací). Výsledky jsou znázorněny pomocí bodového grafu, kde každá simulace vytvoří jeden bod. Tento bodový graf nákladů a přínosů (*cost-effectiveness plane/scatter plot*) je definován osou x, která značí přínosy, a osou y, která značí náklady, nebo přímo formou rozdílu (inkrementu) nákladů hodnocené a komparované intervence a přínosů hodnocené a komparované intervence. Na základě tohoto bodového diagramu by měl autor farmakoekonomického hodnocení vytvořit křivku nákladové efektivity (*cost-effectiveness acceptability curve*), která udává, s jakou pravděpodobností (v % ke zvolené hodnotě ICER) je hodnocená intervence nákladově efektivní oproti srovnávané.

Hodnotitel postupuje při hodnocení v souladu s tímto postupem, zaměřuje se na způsob identifikace a kvantifikace nejistoty a její následné správné vyhodnocení v analýze senzitivity. Pokud není všechna nejistota, která má obzvláště negativní vliv na výsledek analýzy senzitivity vyhodnocena, nelze předložené farmakoekonomické hodnocení považovat za správně provedené, neboť nelze posoudit, zda jsou výsledky v základním scénáři robustní (tedy reálné, uvěřitelné) nebo existuje velká nejistota.

6.2.6.2. Validace farmakoekonomického modelu

Farmakoekonomický model poskytuje pohled za hranici současných klinických výsledků (zjištěných například z podkladové klinické studie) a pracuje s odhady a předpoklady. Struktura modelu by měla reflektovat přirozený vývoj hodnoceného onemocnění, tudíž je žádoucí potvrdit vhodnost struktury daného modelu příslušnou uznávanou autoritou (například panelem expertů na dané onemocnění). Podle ustanovení § 39m zákona o veřejném zdravotním pojištění poskytuje osoba, na jejíž žádost je vydáno rozhodnutí o stanovení výše a podmínek úhrady, informace způsobilé ovlivnit podmínky pro stanovenou maximální cenu nebo výši a podmínky úhrady mimo jiné podle §39b odst. 2 písm. c), tj. farmakoekonomické hodnocení. Je proto vhodné, pokud existují data z reálné praxe nebo prospektivního výzkumu (např. o vlivu léčby na mortalitní a ostatní relevantní klinické ukazatele v dlouhodobějším časovém horizontu), předložit farmakoekonomické hodnocení, které by výsledky původního modelu založeného pouze na zástupných vstupních parametrech účinnosti zpětně verifikovalo.

Předložený model by měl být také vhodně vnitřně validován, tedy že za stejných podmínek model poskytuje stejné a spolehlivé výsledky. Autor farmakoekonomického hodnocení by tedy měl uvést, jakým způsobem provedl vnitřní validaci a s jakým výsledkem, čímž deklaruje, že je model schopný poskytovat konstantní a spolehlivý výsledek.

Příklad: Vnitřní validace je nezbytná u mikro-simulačních modelů, kde například počet opakování může zásadně ovlivnit výsledek farmakoekonomického hodnocení. Autor farmakoekonomického hodnocení tedy proto uvedl, že bylo v rámci vnitřní validace provedeno několik spuštění modelu a získáno několik scénářů s počtem simulací 10, 100, 1000, 10 000, 20 000, 30 000 až 100 000. Výsledkem validace bylo, že při stejném nastavení poskytl model (ve předem specifikovaném způsobu zaokrouhlení) stejný výsledek až při 20 000 – 100 000 simulací. Proto pro základní scénář zvolil počet simulací alespoň 20 000.

Doplňk k nastavení analýzy senzitivity: Při farmakoekonomickém hodnocení založeném na modelaci v delším časovém horizontu, sahajícím za původní horizont v podkladové studii, je nezbytné posoudit vliv délky tohoto horizontu na výsledek modelace. Proto je v analýze senzitivity vhodné nejistotu plynoucí z délky časového horizontu popsat v několika různých dlouhých scénářích, které by měly být odůvodněné a relevantní. Hodnotitel ověří, jakým způsobem byl model validován. Absence vnitřní validace modelu, v případech kde je její provedení nepostradatelné, je zásadním nedostatkem vedoucím k nepřezkoumatelnosti farmakoekonomického hodnocení. Pokud lze v literatuře odkázat na již publikované a uznávané struktury modelů a předložený model je obdobný, není třeba vhodnost struktury dále potvrzovat. V případě, že tomu tak není, absence odborného potvrzení struktury modelu může vést k nesprávnému provedení farmakoekonomického hodnocení.

6.3. Přenositelnost ve farmakoekonomickém hodnocení

Výsledky zahraničního farmakoekonomického hodnocení jsou obecně neprenositelné. Je ale možná adaptace na podmínky České republiky. Při adaptaci zahraničních hodnocení je nezbytné zohlednit charakter léčebné praxe, intenzitu čerpání zdrojů, výši nákladů, definici cílové populace a jiné klíčové předpoklady specifické pro prostředí běžné klinické praxe v České republice. Přenositelné jsou výsledky validních klinických a empirických studií za podmínek srovnatelnosti s českou cílovou populací. Hodnoty utilit

STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV	SP-CAU-028 - W	Vydání: 1 Datum účinnosti: 1. 2. 2013 str. 15 z 16
Název: Postup pro hodnocení nákladové efektivity		

Ústav považuje za přenositelné, ale musí být vždy použit zdroj za podmínek části 6.4. Nepřenositelné jsou výchozí charakteristiky cílové populace (epidemiologické a mortalitní ukazatele), jednotkové nebo celkové náklady. V případě nedostupnosti oficiálních českých statistik lze epidemiologické a mortalitní ukazatele doložit stanoviskem příslušné odborné společnosti. Omezeně přenositelné jsou údaje o čerpání péče (*resource use*) a ukazatele extrémně citlivé na dané lokální prostředí a způsoby léčby s nepříliš jasnou interpretační hodnotou, jako je compliance (Ústav proto doporučuje, aby byly jako zdroj údajů o compliance používány multicentrické klinické studie, ve kterých bude jasně prokázán vztah lepší compliance k podstatným parametrům daného onemocnění na úrovni klinicky významné změny). Pokud jsou jakékoli údaje přenášeny ze zahraničních podmínek, měl by toto autor farmakoekonomického hodnocení diskutovat, kdy a za jakých podmínek je přenos těchto údajů možný. Hodnotitel ověří, jakým způsobem byla přenositelnost ve farmakoekonomickém hodnocení diskutována. V případě, že byly přeneseny zcela nepřenositelné údaje, nelze farmakoekonomické hodnocení považovat za správné (dochází ke generování příliš velké nejistoty).

6.4. Způsoby měření kvality života

K vyjádření kvality života se používají nástroje *utility* (jednotlivé dílčí přínosy pro pacienta). Kvalita života se zpravidla měří souhrnnými standardizovanými metodami – za pomoci obecných dotazníků (někdy nazývané generické) nebo dotazníky specifickými pro dané onemocnění nebo metodami přímými.

a) Obecné dotazníky kvality života:

Postihují kvalitu života v co největší šířce. Mohou být proto použity pro široké skupiny pacientů a dovolují porovnávat kvalitu života při jednotlivých typech onemocnění mezi sebou nebo při porovnání se zdravou populací. Doporučeným dotazníkem pro hodnocení kvality života je v podmínkách České republiky dotazník EQ-5D. Vyhodnocení dotazníku, tj. převod na hodnotu *utility*, by měl být proveden přes českou kalibraci (pokud je dostupná) nebo přes údaje ze států, které jsou se socio-ekonomickým prostředím České republiky srovnatelné.

Měřená kvalita života se může lišit v závislosti na zvoleném dotazníku, proto by měl autor farmakoekonomického hodnocení využívat shodné metodiky, u shodné populace, popř. použít odkaz na stejný zdroj.

b) Specifické dotazníky kvality života:

U těchto typů dotazníků jsou otázky vztaženy k oblastem kvality života, které jsou nejvíce ovlivněny danou chorobou. Specifické dotazníky nemohou porovnávat kvalitu života pacientů s různými typy onemocnění. Pro jednotlivá onemocnění existuje zpravidla větší počet specifických dotazníků. Výsledky údajů ze specifických dotazníků by měly být pro potřeby farmakoekonomického hodnocení převedeny na hodnotu *utility*, např. vhodnou a v literatuře publikovanou empirickou metodou. Tuto metodu by měl autor farmakoekonomického hodnocení popsat a doložit.

c) Přímé metody měření kvality života:

Kvalitu života lze v první řadě měřit přímo prostřednictvím různých metod, jako je *Standard Gamble* (SG), *Time-Trade-Off* (TTO) nebo *Visual analogue scale* (VAS).

Metoda *Standard Gamble* (SG) – metoda užívaná k přímému měření *utility* zdravotního stavu, který se mění během onemocnění nebo během života. Tato metoda je založena na výběru hodnoceného subjektu, který se (hypoteticky) nachází v daném stavu onemocnění, mezi hypotetickou léčbou onemocnění, při které dojde k okamžitému vyléčení nebo k okamžitému úmrtí s předem definovanou pravděpodobností, nebo setrváním v současném stavu onemocnění po definovanou dobu. Výběr mezi léčbou s rizikem úmrtí a setrváním v současném stavu onemocnění probíhá opakovaně za podmínek systematické změny v pravděpodobnosti okamžitého vyléčení a okamžitého úmrtí. Hodnota preferenčního skóre zpravidla odpovídá hodnotě pravděpodobnosti, kdy si již hodnocený subjekt nedokáže vybrat, zda setrvat v současném stavu nebo podstoupit léčbu s rizikem úmrtí.

Metoda *Time-trade-off* (TTO) – metoda užívaná k přímému měření *utility* zdravotního stavu, který se mění během onemocnění nebo během života. Tato metoda je založena na výběru hodnoceného subjektu, který se (hypoteticky) nachází v daném stavu onemocnění mezi setrváním v daném stavu po předem definovanou dobu ukončeným smrtí, nebo mezi stavem plného zdraví s kratší dobou ukončeným smrtí. Tato doba je postupně zkracována až do doby, kdy si hodnocený subjekt nedokáže vybrat. Hodnota preferenčního skóre zpravidla odpovídá poměru mezi zkrácenou dobou v plném zdraví a dobou v nemoci.

STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV	SP-CAU-028 - W	Vydání: 1 Datum účinnosti: 1. 2. 2013 str. 16 z 16
Název: Postup pro hodnocení nákladové efektivity		

Metoda *Visual analogue scale* (VAS) - metoda užívaná k přímému měření *utility* zdravotního stavu, který se mění během onemocnění nebo během života. Tato metoda je založena na výběru hodnoceného subjektu, který se (hypoteticky) nachází v daném stavu onemocnění, na předem definované škále (většinou 0-100). Hodnota 0 zpravidla znamená stav smrti (nebo nejhorší představitelný stav) a hodnota 100 zpravidla znamená stav plného zdraví.

Ve farmakoekonomickém hodnocení musí být vždy použita stejná metoda měření kvality života, neboť jednotlivé metody nejsou vzájemně porovnatelné a vedou k odlišným dílčím hodnotám *utility*.

Přenositelnost hodnoty *utility*:

Nejpřesnějších výsledků je dosaženo použitím *utility* zjištěných v České republice na základě ohodnocení dle validovaných skórovacích tabulek pro ČR (v době vydání tohoto dokumentu nejsou dostupné). Pokud nejsou lokální *utility* pro dané onemocnění k dispozici, je možné pro adaptaci farmakoekonomických modelů použít údaje z jiných zemí, které jsou se socio-ekonomickým prostředím České republiky srovnatelné.

Vždy by měla být přítomna analýza senzitivity krom jiného za účelem kvantifikace vlivu *utility* na výsledek farmakoekonomického hodnocení.

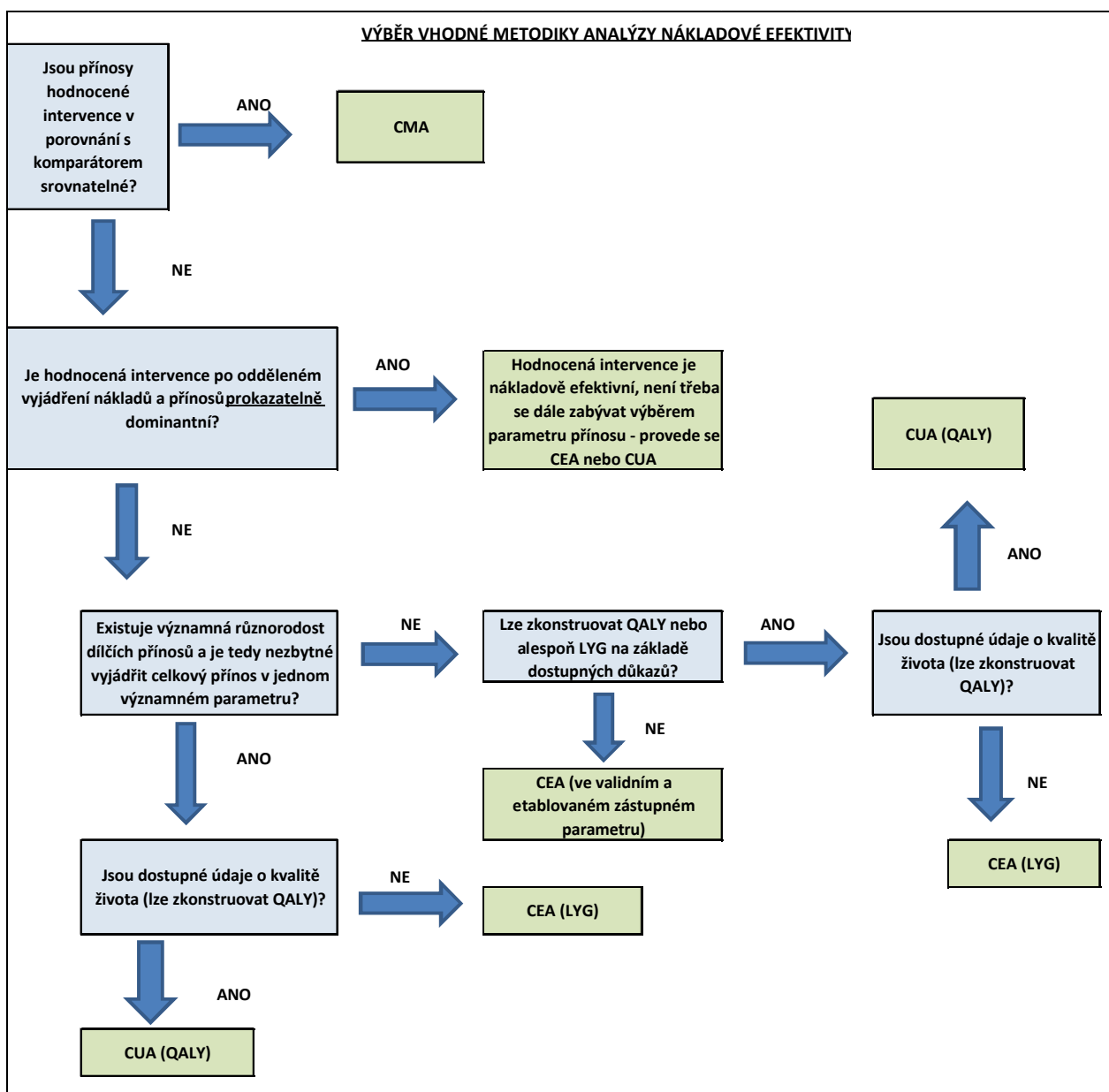
Farmakoekonomické hodnocení by vždy mělo obsahovat přesný postup měření kvality života včetně postupu statistického vyhodnocení výsledků. Pokud je odkazováno na publikovaná data, musí být opět možné přezkoumat přesný postup měření kvality života včetně statistického vyhodnocení výsledků a musí být doloženy údaje pro hodnocení přenositelnosti.

Hodnotitel prověří zejména zdroje a povahu ve farmakoekonomickém hodnocení použitých hodnot *utility*. V případě, že není použita stejná metoda měření kvality života pro všechny vstupující hodnoty *utility*, nelze farmakoekonomické hodnocení považovat za správně provedené, neboť rozdíly hodnot *utility* nebudou relevantní (mohou být dány jen rozdílem v použité metodice a nikoli skutečným rozdílem *utility* jednotlivých zdravotních stavů).

7. PŘÍLOHY

Příloha 1: Výběr vhodné metodiky farmakoekonomického hodnocení a výběr výsledného parametru přínosu (rozhodovací strom)

Příloha 2: Seznam referenčních zdrojů



- 1) Směrnice pro farmakoeconomická hodnocení v ČR - Pracovní skupina pro tvorbu guidelines ČFES, říjen **2011**, ČFES (http://www.farmakoeconomika.cz/vyzkum_161.htm).
- 2) Guidelines for the Economic Evaluation of Health Technologies: Canada 3rd Edition, **2006** *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*.
- 3) Guidelines for the Economic Evaluation of Health Technologies in Ireland, *Health Information and Quality authority*, **2010**.
- 4) Guidelines for pharmacoeconomic evaluations in Belgium, **2008**, KCE reports 78C.
- 5) Drummond MF, Jefferson TO, Guidelines for authors and peer reviewers of economic submissions to the BMJ, *BMJ*, **1996**;313:275-83.
- 6) Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL, Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes, Third edition, **2005**, *Oxford University Press*, ISBN 987-0-19-852945-3.
- 7) Greenhalgh, T. Jak pracovat s vědeckou publikací, *Grada publishing*, **2003**, ISBN 80-247-0310-6, str. 51-65.
- 8) Gordon H. Guyatt, R. Brian Haynes, Roman Z. Jaeschke, Deborah J. Cook, Lee Green, C. David Naylor, Mark C. Wilson, W. Scott Richardson, Users' Guides to the Medical Literature: XXV. Evidence-Based Medicine: Principles for Applying the Users' Guides to Patient Care, *JAMA*, **2000**;284(10):1290-1296.
- 9) Doležal T, Prokeš M, Sechser T, Skoupá J, Švihovec J, Tichopád A, Základy farmakoeconomiky pro lékaře, lékárníky a další pracovníky ve zdravotnictví, ČFES, **2007**, ISBN: 978-80-254-0837-7.
- 10) Claxton, K. and Sculpher, M. and McCabe, C. and Briggs, A.H. and Akehurst, R. and Buxton, M. and Brazier, J. and O'Hagan, T. Probabilistic sensitivity analysis for NICE technology assessment: not an optional extra. *Health Economics*, **2005**, 14(4):pp. 339-347.
- 11) McCabe C, Dixon S. Testing the Validity of Cost-Effectiveness Models, *Pharmacoeconomics* **2000** May; 17 (5): 501-513.
- 12) Briggs, A.H. and O'Brien, B.J. The death of cost-minimization analysis? *Health Economics*, **2001**, 10(2), pp. 179-184.
- 13) Bucher HC, Guyatt G, Cook DJ, Holbrook A, McAllister F, Evidence-based Medicine Working Group. Applying clinical trial results: part A, how to use an article measuring the effect of an intervention on surrogate end points. Edmonton: Centre for Health Evidence; **2005**. (<http://www.cche.net/text/usersguides/surrogate.asp>).
- 14) Decision analytic modelling in the economic evaluation of health technologies. A consensus statement. Consensus Conference on Guidelines on Economic Modelling in Health Technology Assessment. *Pharmacoeconomics* **2000**;17(5):443-4.
- 15) Measuring Self-Reported Population Health: An International Perspective based on EQ-5D, The EuroQol Group's International Task Force on Self-Reported Health, **2005**, EuroQol Group.
- 16) Weinstein MC, O'Brien B, Hornberger J, Jackson J, Johannesson M, McCabe C, et al. Principles of good practice for decision analytic modeling in health-care evaluation: report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices--Modeling Studies. *Value Health* **2003**;6(1):9-17.
- 17) EuroQol Group, EQ-5D: User guide – Basic information on how to use EQ-5D, 2009, www.euroqol.org
- 18) Jain R., Grabner, M; Onukwugha, E, Jain, Sensitivity Analysis in Cost-Effectiveness Studies: From Guidelines to Practice, *Pharmacoeconomics*, **2011**, Vol. 29, 4, pp 297-314.
- 19) Barbieri M, Drummond M. et al, on behalf of the ISPOR Good Research Practices Economic Data Transferability Task Force, What Do International Pharmacoeconomic Guidelines Say about Economic Data Transferability, *Value Health* **2010**, Vol. 13, No.8, pp1028-1037.

20) Song F, Altman DG, Glenny AM, Deeks JJ. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. *BMJ*. **2003**, 326(7387):472.

21) Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 Levels of Evidence (<http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>).

22) Grade working group, GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations, *BMJ*, **2008**, Vol. 336, pp.924-926.

23) Bucher HC, Guyatt GH, Cook DJ, Holbrook A, McAlister FA, Users' Guides to the Medical Literature XIX. Applying Clinical Trial Results – how to use and article measuring the effect of an intervention on surrogate end points, *JAMA*, **1999**, Vol. 282, pp. 771-778.

24) Briggs AH. Handling Uncertainty in Cost-Effectiveness Models, *Pharmacoeconomics*, **2000**, 17(5), pp. 479-500.