

STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV	SP-CAU-028 - W	Vydání: 2 Datum účinnosti: 31. 3. 2017 Strana: 1 z 19
Název: Postup pro posuzování analýzy nákladové efektivity		

1. CÍL

Stanovit postup pro posuzování farmakoekonomického hodnocení předloženého ve správním řízení.

2. UŽIVATELÉ

Tímto postupem se řídí hodnotitelé sekce CAU při posuzování farmakoekonomického hodnocení ve správních řízeních o stanovení nebo změně výše a podmínek úhrady LP/PZLÚ.

3. DEFINICE ZÁKLADNÍCH POJMŮ A ZKRATEK

Ústav	Státní ústav pro kontrolu léčiv
CAU	sekce cenové a úhradové regulace
CEA	analýza nákladové efektivity, <i>cost-effectiveness analysis</i>
CMA	analýza minimalizace nákladů, <i>cost-minimization analysis</i>
CUA	analýza užitečnosti nákladů, <i>cost-utility analysis</i>
ICER	poměr inkrementálních nákladů a přínosů, <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>
LP/PZLÚ	léčivý přípravek/potravina pro zvláštní lékařské účely
LYG	získaný rok života, <i>life-year gained</i>
RS	referenční skupina
QALY	rok života v plné kvalitě, <i>quality-adjusted life-year</i>
VaPÚ	výše a podmínky úhrady

Analýza senzitivity (SA) – Součást farmakoekonomického hodnocení, která hodnotí citlivost výsledku související s nejistotou vstupních parametrů a vlastního provedení základního scénáře. Validuje výsledky v základním scénáři a použitou metodiku farmakoekonomického hodnocení.

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-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-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.

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*).

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 CUA, CMA a CEA.

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

Hodnocení nákladové efektivity – činnosti, které vedou k vytvoření analýzy nákladové efektivity: rešerše dostupné evidence, sběr dat, vyhodnocení a syntéza dat, tvorba matematického modelu, vypracování dokumentace, včetně zprávy a aktualizace těchto kroků v závislosti na dostupném poznání. V angličtině odpovídá termínu *assessment*.

Hodnotitel (odborný pracovník) – pracovník Sekce cenové a úhradové regulace odpovídající za odborné zpracování a posouzení podkladů o účinnosti, bezpečnosti, nákladové efektivitě a dopadu na rozpočet.

Název: **Postup pro posuzování analýzy nákladové efektivity**

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.

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

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

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

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 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

Náklady (*cost*) – 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 přímé náklady asociované s použitím hodnocené intervence a přímé náklady asociované s použitím srovnávané intervence.

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.

Posouzení analýzy nákladové efektivity – Činnosti, které vedou k posouzení jednotlivých kroků předloženého hodnocení s důrazem na jejich odůvodněnost, správnost a úplnost. V angličtině odpovídá termínu *critical appraisal*.

Přímá srovnávací klinická studie – Klinická studie, která sledovala skupiny pacientů léčených hodnocenou a srovnávanou intervencí (tzv. *head-to-head* studie).

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 dle § 15 odst. 8 zákona o veřejném zdravotním pojištění (viz dále).

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.

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.

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

4. NAVAZUJÍCÍ VNITŘNÍ PŘEDPISY

Tato verze neobsahuje odkazy na vnitřní pokyny a formuláře.

STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV	SP-CAU-028 - W	Vydání: 2 Datum účinnosti: 31. 3. 2017 Strana: 3 z 19
Název: Postup pro posuzování analýzy nákladové efektivity		

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. 376/2011 Sb.“).

Vyhláška č. 134/1998 Sb., kterou se vydává seznam zdravotnických výkonů s bodovými hodnotami.

Vyhláška o stanovení hodnot bodu, výše úhrad hrazených služeb a regulačních omezení pro daný rok, včetně jejích příloh.

Vyhláška č. 384/2007 Sb., o seznamu referenčních skupin ve znění pozdějších předpisů („vyhláška č. 384/2007 Sb.“).

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

6. POSTUP

Tento postup se soustředí na posuzování úplnosti a kvality předloženého farmakoeconomického hodnocení pro potřeby správního řízení o stanovení nebo změně výše a podmínek úhrady LP/PZLÚ v systému veřejného zdravotního pojištění České republiky.

Postup je stanovuje metodiku posouzení analýzy nákladové efektivity a specifikování základních požadavků na její prezentaci a kvalitu. Není možné predikovat všechny možné situace, a to zejména pro rychlý rozvoj v oblasti farmakoeconomiky a souvisejících oborů, proto je při používání tohoto postupu nutno zohledňovat také aktuální mezinárodní standardy v dané oblasti. Je tedy nutné mít na paměti, že lze připustit existenci jiného nedostatku přímo nevyplývajícího z tohoto postupu, který však může vyplynout z jiných doporučení nebo dostupné evidence a který může mít přímý vliv na správnost provedeného farmakoeconomického hodnocení (především s ohledem na konkrétní individuální vlastnosti posuzovaných intervencí). Samotné hodnocení nákladové efektivity má být provedeno *lege artis*, tj. v souladu se současným poznáním v dané problematice a s požadavky a doporučeními uznávaných autorit a odborných společností, jejichž neúplný přehled je uveden v části 6.3

Pokud se autor analýzy odchýlí od doporučení nebo požadavků tohoto dokumentu nebo vhodného postupu, měl by řádně diskutovat, které skutečnosti ho ke zvolenému postupu vedly, a to včetně předložení všech relevantních důkazů, a dále jaký dopad mohlo mít použití takového postupu na výsledek.

V případech, kdy je zapotřebí zdůraznit místní požadavky vstupů nebo nastavení analýzy, je v příslušných kapitolách tohoto Postupu takový požadavek specifikován.

6.1. Kdy se hodnocení nákladové efektivity vyžaduje

Případy, ve kterých je vyžadováno hodnocení nákladové efektivity, jsou vyjmenovány v ustanovení § 15 odst. 8 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Jmenovitě je hodnocení vyžadováno:

1. u LP/PZLÚ, které nejsou zařazeny do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných LP/PZLÚ podle ustanovení § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění a je žádáno o stanovení nebo změnu výše a podmínek úhrady
2. u LP/PZLÚ, u kterých je navrhováno preskripční nebo indikační omezení odlišně od LP/PZLÚ ve skupině v zásadě zaměnitelných terapeutických LP/PZLÚ
3. u LP/PZLÚ, u kterých je žádáno o stanovení nebo změnu další zvýšené úhrady a podmínek této úhrady podle ustanovení § 39b odst. 11 zákona o veřejném zdravotním pojištění
4. u LP/PZLÚ, u kterých je žádáno o zvýšení úhrady oproti základní úhradě (bonifikace podle ustanovení § 25 a následně vyhlášky 376/20011 Sb.)

Hodnocení nákladové efektivity se také vyžaduje:

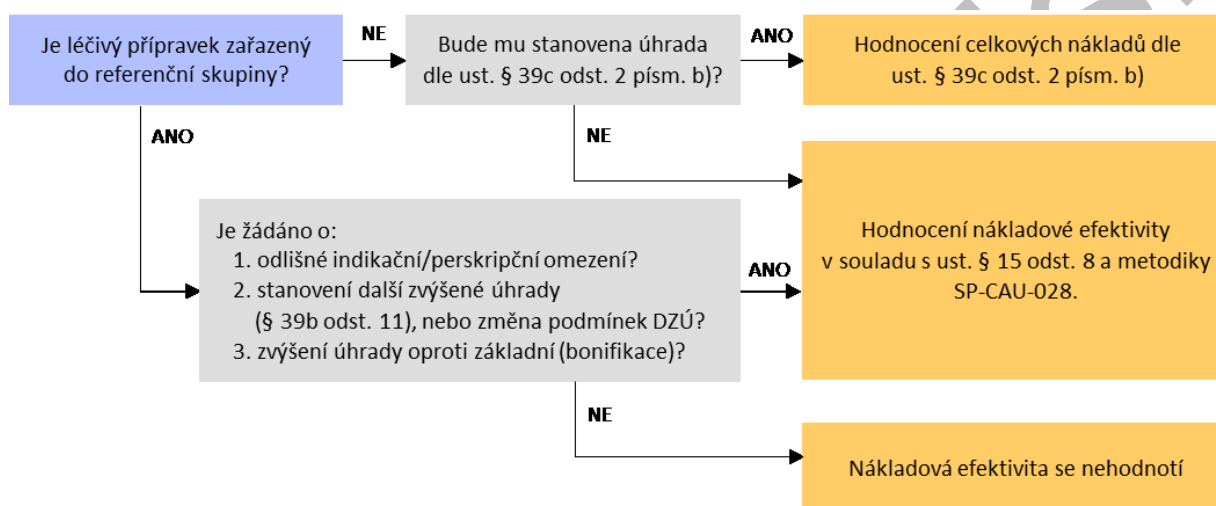
5. u neregistrovaného LP (tzv. *off label* indikace, indikace neuvedená v SPC) podle ustanovení § 39b odst. 3 zákona o veřejném zdravotním pojištění

Název: **Postup pro posuzování analýzy nákladové efektivity**

6. u vysoce inovativních léčivých přípravků podle ustanovení § 39d zákona o veřejném zdravotním pojištění, a to v řízení o stanovení nebo změnu dočasně i trvalé úhrady

Dále se nákladová efektivita hodnotí v případě:

7. stanovení úhrady dle ustanovení § 39c odst. 2 písm. b) zákona o veřejném zdravotním pojištění
8. změny způsobu stanovení úhrady – pokud v minulosti nebyla hodnocena nákladová efektivita kvůli způsobu stanovení úhrady, který to nevyžadoval, ale nově se žádá o stanovení způsobem, který hodnocení vyžaduje (např. v prvním SŘ se stanovily VaPÚ dle ustanovení § 39c odst. 2 písm. b) zákona o veřejném zdravotním pojištění, nově se ve druhém SŘ žádá o změnu/stanovení VaPÚ dle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění, což povede k navýšení úhrady hodnocené intervence).



Obrázek 1 Případy, kdy se hodnotí a nehodnotí nákladová efektivita podle zákona o veřejném zdravotním pojištění

Hodnocení nákladové efektivity předkládá v souladu s ustanovením § 39b odst. 2 písm. c) zákona o veřejném zdravotním pojištění účastník řízení. Ustanovení § 39f odst. 6 zákona o veřejném zdravotním pojištění pak dále specifikuje, že v případě řízení zahájeného na žádost, předloží analýzu nákladové efektivity žadatel.

6.2. Definice nákladově efektivního terapeutického postupu

Podle ustanovení § 15 odst. 8 zákona o veřejném zdravotním pojištění se rozlišují tři situace, za nichž lze terapeutický postup považovat za nákladově efektivní:

1. při srovnatelných nákladech přinášejí stejný nebo vyšší terapeutický účinek (tj. v případě stanovení úhrady podle § 39c odst. 2 písm. b) zákona o veřejném zdravotním pojištění)
2. při alespoň srovnatelném terapeutickém účinku znamenají nižší celkové náklady
3. při vyšších nákladech a vyšším terapeutickém účinku je tento poměr srovnatelný s jinými terapeutickými postupy hrazenými prostředky veřejného zdravotního pojištění

Zatímco v bodech 1 a 2 je určení na základě výsledků analýzy, zda se jedná o nákladově efektivní postup poměrně jednoduché, v bodě 3 je třeba porovnat výši ICER u hodnocené intervence s výšemi ICER v jiných případech.

STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV	SP-CAU-028 - W	Vydání: 2 Datum účinnosti: 31. 3. 2017 Strana: 5 z 19
Název: Postup pro posuzování analýzy nákladové efektivity		

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

Volba základní metodiky (typu) ekonomického 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.

Přínosy hodnocené a srovnávané intervence jsou srovnatelné

Ve specifickém případě, kdy jsou přínosy hodnocené a srovnávané intervence na základě dostupné evidence srovnatelné, volí autor pro prokázání nákladové efektivity analýzu typu minimalizace nákladů (CMA). Srovnatelná výše přínosů musí být jasně podložena patřičnými důkazy, a to přímou srovnávací studií s dostatečnou robustností pro posouzení non-inferiority nebo ekvivalence v hlavních klinických parametrech účinnosti a bezpečnosti, meta-analýzou dostupných klinických studií, nebo jiným vhodným typem evidence.

Podle ustanovení § 15 odst. 8 zákona o veřejném zdravotním pojištění lze považovat hodnocenou intervenci za nákladově efektivní, pokud při alespoň srovnatelném terapeutickém účinku znamená použití hodnocené intervence nižší celkové náklady pro systém veřejného zdravotního pojištění.

Mírně odlišná je definice nákladové efektivity při stanovení úhrady podle ustanovení § 39c odst. 2 písm. b) zákona o veřejném zdravotním pojištění, kdy se stanoví výše základní úhrady ve výši denních nákladů očištěných o obchodní přírážky a daně, je-li nákladově efektivní při zohlednění potřebné doby jednotlivých terapeutických postupů. V takovém případě se použije definice dle ustanovení § 15 odst. 8 zákona: Nákladově efektivní jsou takové léčebné postupy, který při srovnatelných nákladech přináší srovnatelný nebo vyšší terapeutický účinek.

I v případě použití CMA se předloží analýza senzitivity.

Posouzení:

Hodnotitel při volbě analýzy tohoto typu ověří, zda použití CMA odpovídá výše uvedenému 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 analýzy typu CUA.

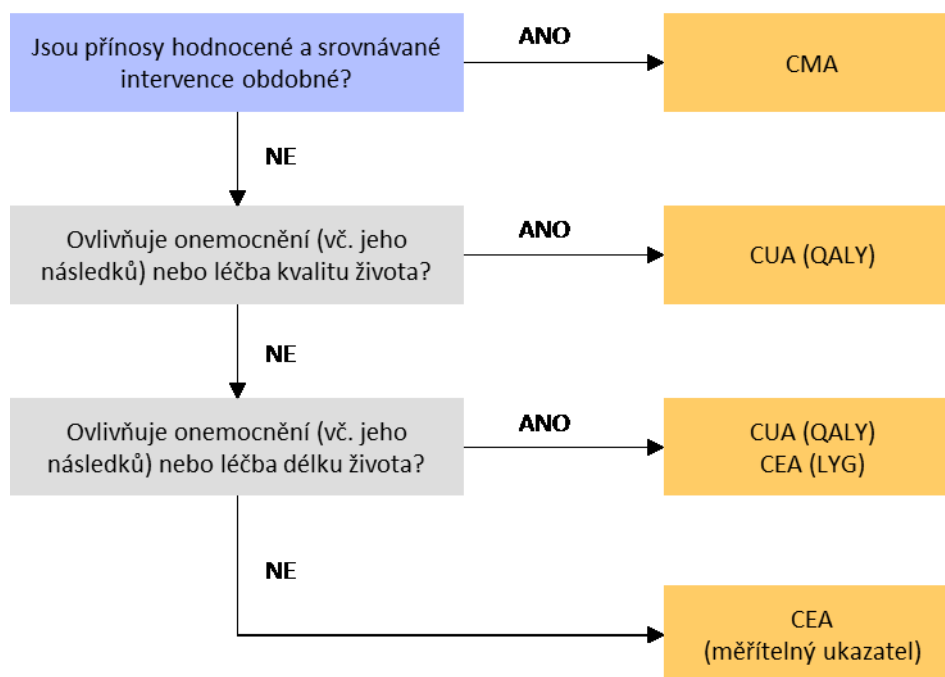
Přínosy hodnocené a srovnávané intervence jsou rozdílné

Pokud se jedná o onemocnění, které včetně jeho následků nebo léčby ovlivňuje délku nebo kvalitu života, je jednoznačně preferovanou metodou CUA s vyjádřením přínosu ve formě QALY.

Pouze v dostatečně odůvodněném případě, kdy není možné sestavit CUA, je přípustná metoda CEA s vyjádřením přínosu formě LYG (onemocnění vč. jeho následků nebo léčby ovlivňuje délku života), případně pokud nelze použít LYG, je možné použít podstatné a měřitelné kritérium příslušného onemocnění.

Ostatní typy farmakoekonomických analýz (CBA, CCA aj.) jsou pro prokázání nákladové efektivity nepřijatelné.

Postup pro výběr vhodné metodiky farmakoekonomického hodnocení a výběr vhodného výsledného parametru přínosu shrnuje Obrázek 2.

Název: **Postup pro posuzování analýzy nákladové efektivity****Obrázek 2** Rozhodovací strom výběru typu analýzy a parametru přínosu**Posouzení:**

Hodnotitel při posuzování předložené analýzy se zaměřuje na volbu výsledného parametru přínosu podle výše uvedeného rozhodovacího stromu, prověřuje dostupné důkazy o délce a kvalitě života a ověřuje odůvodnění výběru autorem zvoleného typu farmakoekonomického hodnocení. V případě nesouladu zvolené metodiky analýzy nákladové efektivity nebo výběru výsledného parametru přínosu nelze předložené farmakoekonomické hodnocení považovat za správně provedené a jeho závěr za vypoovídající.

6.4. Doporučené postupy pro hodnocení nákladové efektivity

Správné farmakoekonomické praxi a aktuální problematice v této oblasti se věnují výzkumné a regulační organizace po celém světě. Vzhledem k obsáhlosti a rychlému rozvoji tohoto oboru zde Ústav uvádí přehled doporučených materiálů významných institucí, jež by měl autor analýzy nákladové efektivity brát v potaz před zahájením samotného hodnocení, jakož i v jeho průběhu. Kromě aktuální odborné literatury, jsou dalšími zdroji např.:

1. Dokumenty správné praxe mezinárodní odborné společnosti ISPOR¹
2. Doporučení skupiny NICE Decision Support Unit²
3. Doporučené postupy organizace EUnetHTA³
4. Doporučené postupy České farmako-ekonomické společnosti⁴

6.5. Struktura zprávy k hodnocení nákladové efektivity

Autor předkládá zprávu farmakoekonomického hodnocení strukturovanou tak, aby bylo možné posoudit metodiku a postupy, které byly při hodnocení nákladů a přínosů uplatněny. Všechny vstupní veličiny, po-

¹ ISPOR: Good Practices for Outcomes Research and Use in Health Care Decisions. Dostupné z: http://www.ispor.org/workpaper/practices_index.asp

² NICE Decision Support Unit: Technical Support Documents. Dostupné z: [http://www.nicedsu.org.uk/Technical-Support-Documents\(1985314\).htm](http://www.nicedsu.org.uk/Technical-Support-Documents(1985314).htm)

³ EUnetHTA Guidelines: <http://www.eunetha.eu/eunetha-guidelines>

⁴ ČFES: Doporučené postupy ČFES pro zdravotně ekonomická hodnocení. Dostupné z: <http://farmakoekonomika.cz/>

STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV	SP-CAU-028 - W	Vydání: 2 Datum účinnosti: 31. 3. 2017 Strana: 7 z 19
Název: Postup pro posuzování analýzy nákladové efektivity		

stupy (včetně výpočtů) nebo tvrzení musí být pro zachování přezkoumatelnosti podloženy patřičnými důkazy. Současně musí být zřejmé, která data byla převzata ze zdrojů mimo Českou republiku.

Struktura zprávy popisující provedené farmakoekonomické hodnocení se zpravidla skládá z těchto kapitol:

- Cíl farmakoekonomického hodnocení (otázka) a základní design analýzy
- Výběr srovnávané intervence (komparátor)
- Popis hodnocené a srovnávané intervence
- Perspektiva hodnocení
- Cílová populace
- Časový horizont hodnocení
- Výběr vhodného typu a metodiky farmakoekonomického hodnocení, výběr výsledného parametru přínosu
- Oddělené vyjádření nákladů a přínosů a jejich případné diskontování
- Určení výsledku farmakoekonomického hodnocení
- Nejistota výsledku (analýza senzitivity, validace modelu)
- Závěr a interpretace výsledků

6.6. Cíl farmakoekonomického hodnocení

Definice a požadavek:

Obecně je farmakoekonomické hodnocení prováděno za účelem ozřejmění, je-li požadovaná výše úhrady, nebo zvýšení nákladů čerpaných z prostředků veřejného zdravotního pojištění, vyvážena přínosy, které jsou očekávány v souvislosti s použitím hodnocené intervence v klinické praxi.

V úvodu zprávy má autor vyslovit konkrétní cíl a účel předloženého hodnocení. Z obsahu této kapitoly musí jasně plynout, zda je určeno pro stanovení výše a podmínek úhrady, rozšíření stávajících podmínek úhrady, v jaké konkrétní indikaci, pro bonifikaci nebo malifikaci, LP/PZLÚ apod.

Posouzení:

Hodnotitel posoudí, zda cíl hodnocení odpovídá údajům uvedeným v žádosti o stanovení/změnu výše nebo podmínek úhrady a zda je v takovém případě farmakoekonomické hodnocení vyžadováno podle příslušných ustanovení zákona o veřejném zdravotním pojištění a jak je blíže rozvedeno v bodě 6.1.

6.7. Zdrojová data analýzy a předložené důkazy

Definice a požadavek:

Farmakoekonomické hodnocení by mělo být založeno na nejvyšší dostupné úrovni a validitě odborných důkazů v souladu s principy medicíny založené na důkazech. Všechny klíčové důkazy, na nichž je ve farmakoekonomickém hodnocení odkazováno, jsou v souladu s ustanovením § 45 vyhlášky č. 376/2011 Sb. Ústavu předkládány v plném znění. V opačném případě není možné farmakoekonomické hodnocení považovat za přezkoumatelné. Hierarchie úrovně a validity důkazů a požadavky na konkrétní typy podkladových studií se řídí mezinárodně uznávanými standardy.^{5,6} Vychází-li zdrojová data z dosud nepublikované studie, předloží se zpráva o nastavení a výsledcích této studie v obdobném rozsahu, aby bylo možné vyhodnotit všechny klíčové aspekty. Příklad struktury takového dokumentu prezentuje Ústav v příloze.

Zdrojová data analýzy, včetně použitých výpočtů, mezikroků a úvah je třeba předložit v přehledné formě s náležitými komentáři. Stejně platí pro případ, kdy jsou nové důkazy překládány společně se žádostí o změnu obsahu podání nebo v reakci na výzvu k součinnosti, kdy veškeré změny oproti předchozí verzi musejí být okomentovány.

⁵ EUnetHTA Guidelines: <http://www.eunetha.eu/eunetha-guidelines>

⁶ NICE Decision Support Unit: Technical Support Documents. Dostupné z: [http://www.nicesu.org.uk/Technical-Support-Documents\(1985314\).htm](http://www.nicesu.org.uk/Technical-Support-Documents(1985314).htm)

Název: **Postup pro posuzování analýzy nákladové efektivity****Panel expertů**

Zvláštním typem podkladů pro popis klinické praxe a farmakoekonomická hodnocení je stanovisko panelu odborníků. Pokud byl sestaven panel expertů, autor farmakoekonomického hodnocení má pro zachování přezkoumatelnosti předložit:

1. jeho jmenné složení s uvedením pozice nebo odbornosti účastníka,
2. datum a místo jeho konání,
3. seznam otázek nebo dotazníky, které byly účastníkům panelu předloženy k zodpovězení,
4. obsah vyjádření jednotlivých odborníků nebo výsledky statistického vyhodnocení, pokud panel obsahoval 3 a více členů (např. uvedení průměrných a mezních hodnot).

Složení odborného panelu by mělo reflektovat léčbu onemocnění v klinické praxi, zastoupení by měli být lékaři ze zdravotnických zařízení, ve kterých lze očekávat významný počet pacientů s daným onemocněním s ohledem na poměrné rozložení v České republice a kteří mají zkušenost s léčbou takových pacientů. Počet a složení panelu odborníků by měly reflektovat situaci výskytu daného onemocnění a být řádně odůvodněn.

Tabulka 1 Příklad prezentace základních údajů o panelu expertů

Datum konání:		Místo konání:	
Složení panelu:		Odborník 1, Pracoviště 1 Odborník 2, Pracoviště 2 Odborník 3, Pracoviště 3	
Otázka	Průměr / medián	Nejnižší hodnota	Nejvyšší hodnota
Počet návštěv za měsíc	3,3 / 4,0	2,0	4,0
Procento i. v. podání	10 % / 3 %	2 %	25 %

Posouzení:

Hodnotitel ověří, zda je farmakoekonomické hodnocení založeno na nejvyšší dostupné úrovni a validitě odborných důkazů v souladu s mezinárodními principy medicíny založené na důkazech. Posoudí se přitom potenciální rizika zkreslení (*bias, confounding* v souvislosti se zaslepením studie a randomizací). Současně se ověří, zda byly důkazy předloženy v plném znění. Pokud tomu tak není, nelze předložené hodnocení považovat za správně provedené.

6.8. Výběr srovnávané intervence (komparátoru)**Definice a požadavek:**

Srovnávané intervence (komparátory) jsou terapeutické postupy, které jsou v terapii daného onemocnění cílové skupiny pacientů přijímány jako obvyklé pro dané stádium onemocnění a linii jeho léčby a jsou současně hrazeny z prostředků zdravotního pojištění v ČR. Je-li identifikováno více relevantních komparátorů, má být srovnání provedeno proti všem odděleně. Platí přitom, že výběr komparátoru musí být řádně odůvodněn.

Hrazený terapeutický postup tedy znamená, že jde o LP/PZLÚ nebo jiný terapeutický postup, který je hrazený z prostředků zdravotního pojištění. Je třeba upozornit, že vhodný komparátor může vstoupit do systému úhrad i v průběhu správného řízení vedeného s hodnocenou intervencí.

Obvyklý terapeutický postup znamená, že se jedná o běžně používaný postup u cílové skupiny v dané indikaci.

Ústav obecně nedoporučuje jako hlavní komparátor pro základní scénář volit LP/PZLÚ, které jsou

1. hrazené v rámci ústavní péče z lékového paušálu, pokud existuje pochybnost o jejich obdobném postavení v klinické praxi jako u hodnocené intervence,
2. hrazené v režimu podle ustanovení § 16 odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění, pokud je k dispozici jiný komparátor, který je hrazen standardním úhradovým mechanismem. Pokud je jako komparátor použit LP/PZLÚ hrazený přes tento mimořádný úhradový mechanismus, musí být ve

Název: **Postup pro posuzování analýzy nákladové efektivity**

správním řízení prokázáno, že je úhrada tímto způsobem běžně realizována, jaké jsou náklady na takovou léčbu a u jakého podílu pacientů je takový postup uplatňován,

- dočasně hrazené LP/PZLÚ pro výchozí scénář, neboť u těchto přípravků nemusela být nákladová efektivita prokázána, platí omezení trvání dočasné úhrady a existující nejistoty stanovení trvalé úhrady. V základním scénáři by proto měl být použit trvale hrazený komparátor. V alternativním scénáři ovšem Ústav doporučuje použít také intervenci hrazenou podle ustanovení § 39d zákona o veřejném zdravotním pojištění v režimu dočasné úhrady.

Posouzení:

Hodnotitel vyhodnotí české i zahraniční doporučené postupy léčby, souhrnné informace o přípravcích (SPC) a podmínky úhrady, zda jsou jednotlivé způsoby léčby (farmakologické i nefarmakologické) používány, hrazeny, za jakých podmínek a jedná-li se o relevantní komparátory pro navrhovaný cíl analýzy (stanovení nebo změnu podmínek úhrady). Ověří tedy, zda byla srovnávaná intervence zvolena správně.

6.9. Popis hodnocené a srovnávané intervence**Definice a požadavek:**

Popis hodnocené a srovnávané intervence má obsahovat všechny informace relevantní pro vlastní farmakoekonomické hodnocení. Jedná se především o popis účinnosti, bezpečnosti a ostatních vlastností, pokud mají vliv na přínosy nebo nákladovosti intervence (dávkování, pravidla pro nasazení, přerušení a vysazení léčby, apod.). Dále obsahuje popis populace z podkladových studií a zhodnocení porovnatelnosti s cílovou populací navrhovanou v podmínkách úhrady (viz bod 6.111).

Posouzení:

Hodnotitel zkontroluje, zda údaje z klinické evidence lze uplatnit na cílové populaci, pro kterou je hodnocení provedeno.

Tabulka 2 Příklad prezentace základních údajů o intervencích

Intervence	LL 1	LL 2	LL 3
Dávkování	3 mg	10 mg/kg	Nejvyšší hodnota
Frekvence dávkování	Denně	den 1 21denního cyklu	4,0
Ukončení terapie	celoživotní podávání, ukončení 10 % ročně z důvodu NÚ	do progresu, viz křivka PFS	do progresu, viz křivka PFS
Reference	Ref. 1	Ref. 2	Ref. 3

6.10. Perspektiva hodnocení**Definice a požadavek:**

Pro potřeby prokázání nákladové efektivity podle ustanovení § 15 odst. 8 zákona o veřejném zdravotním pojištění je přípustná pouze perspektiva zdravotních pojišťoven ČR (plátce za vykázanou zdravotní péči, *payer*). Ostatní náklady mohou být informativně vyčísleny, ale musejí být vyjádřeny zcela odděleně.

Posouzení:

Hodnotitel zkontroluje, zda byla zvolena perspektiva plátce za zdravotní péči a zda zahrnuté náklady a přínosy této perspektivě odpovídají. Zvolení jiné perspektivy nebo jasné oddělení nerelevantních (např. nepřímých) nákladů činí farmakoekonomické hodnocení nesprávně provedeným.

6.11. Cílová populace**Definice a požadavek:**

Cílová populace pro účely tohoto postupu je definována jako populace pacientů, kteří jsou považováni za příjemce hodnocené intervence v podmínkách klinické praxe České republiky. Cílová populace musí být plně v souladu s požadovanými podmínkami úhrady hodnocené intervence a její charakteristiky musejí být v souladu s dostupnou klinickou evidencí a doporučenými postupy.

Název: **Postup pro posuzování analýzy nákladové efektivity**

Popis cílové populace by měl být za účelem plné přezkoumatelnosti proveden použitím základních demografických charakteristik (věk, pohlaví, atd.), charakteristik asociovaných s onemocněním (stádium onemocnění, závažnost, přítomnost komorbidit, rizikových faktorů apod.) a jiných specifických vlastností dané populace (předchozí terapie/její selhání, očekávaná adherence k léčbě, špatná tolerance, přítomnost non-respondérů apod.), které mohou mít vliv na účinnost a bezpečnost. Obecné i specifické charakteristiky cílové populace, se mají co nejvíce shodovat s populací pacientů v podkladové studii – případné odlišnosti musejí být jasně odůvodněny, diskutovány a zohledněny ve farmakoekonomickém hodnocení, např. v analýze senzitivity.

Pokud lze identifikovat významné rozdíly v přínosech (co se účinnosti nebo bezpečnosti týče) nebo nákladech u podskupin pacientů specificky definovaných jejich charakteristikami, má být předloženo také hodnocení zvláště pro tyto podskupiny. Takové rozdíly mohou plynout nejen z výsledků podkladové studie s danou hodnocenou intervencí, ale také z důvodu rozdílných vstupních rizik na podkladě empirických studií.

Posouzení:

Hodnotitel vyhodnotí, zda se cílová populace v navrhované indikaci shoduje s populací sledovanou v klinických studiích a hodnocenou ve farmakoekonomickém hodnocení. Pouze v takovém případě mohou být výsledky hodnocení relevantní pro danou cílovou populaci, případně cílovou podskupinu.

6.12. Časový horizont**Definice a požadavek:**

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 rozdílnosti nákladů a přínosů porovnávaných intervencí v závislosti na dostupné evidenci. Náklady a přínosy musejí být vždy měřeny ve stejně dlouhém časovém horizontu pro hodnocenou i srovnávanou intervenci.

Časový horizont by měl primárně korespondovat s délkou očekávaného trvání účinku (tj. dosažených rozdílů v účinnosti, bezpečnosti nebo nákladovosti mezi intervencemi), trvání onemocnění při zohlednění dosavadního vědeckého poznání a zkušenosti v klinické praxi jednotlivých intervencí. Také by měl odpovídat předpokládanému dožití cílové skupiny. Pokud zvolený časový horizont přesahuje dobu sledování v podkladové studii, mohou být pozorovaná data vhodně extrapolována.

Posouzení:

Hodnotitel určí, zda náklady a přínosy byly měřeny ve stejném časovém horizontu a zda byla délka časového horizontu vhodně zvolena a náležitě odůvodněna. Nesprávné provedení této části vede k nesprávnému výsledku farmakoekonomického hodnocení.

6.13. Způsoby měření kvality života**Definice a požadavek:**

Kvalita života pro účely farmakoekonomického hodnocení se zpravidla měří standardizovanými metodami – pomocí dotazníků (zejm. generickými) nebo metodami přímými. Ve farmakoekonomickém hodnocení musí být vždy použita stejná metoda měření kvality života pro všechny (klinické) stavy, neboť jednotlivé metody nejsou vzájemně porovnatelné a vedou k odlišným dílčím hodnotám *utility*. Doporučovaným dotazníkem je EQ-5D, případně specifické dotazníky, které lze převést na hodnoty dotazníku EQ-5D (za použití regrese, tzv. *mapping algoritm*).

Přenositelnost hodnoty utility:

Nejpřesnějších výsledků je dosaženo použitím utility zjištěných v České republice na základě ohodnocení dle validovaných skórovacích tabulek pro ČR (které v době vydání tohoto dokumentu nejsou dostupné). Pokud nejsou dostupné lokální hodnoty utilit z ČR, doporučuje se použití utilit z Velké Británie. Důvody pro tento postup jsou obvykle snadná dostupnost britských utilit a porovnatelnost výsledků mezi správními řízeními, neboť v současné době jsou právě britské hodnoty většinově používány.

STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV	SP-CAU-028 - W	Vydání: 2 Datum účinnosti: 31. 3. 2017 Strana: 11 z 19
Název: Postup pro posuzování analýzy nákladové efektivity		

Tabulka 3 Příklad prezentace použitých hodnot utilit

Stav	Hodnota utility	Metoda zjištění	Reference č.
1	0,85	EQ-5D (UK)	10
2	0,79	EQ-5D (UK)	10

Posouzení:

Hodnotitel prověří zejména zdroje a povahu použitých hodnot utilit. 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).

6.14. Určení a vyčíslení nákladů

Definice a požadavek:

S ohledem na zvolenou perspektivu plátce by měl autor farmakoekonomického hodnocení identifikovat všechny náklady relevantní pro dané onemocnění.

Relevantními náklady jsou pouze náklady přímé – medicínské a nemedicínské, jsou-li prokazatelně vynakládány ze zdravotního pojištění.

Náklady se odvíjejí od výše úhrady ze zdravotního pojištění (tzv. jednotkové náklady) a frekvence jejich čerpání (*resource use*). Výpočet nákladů by měl být proveden a popsán takovou formou, aby bylo možné přezkoumat, jakým způsobem byly náklady určeny. V případě, že z předložené analýzy vyplývá, že při dávkování vztaheném na průměrného pacienta vzniká neupotřebitelný zbytek balení LP/PZLÚ, je vhodné, aby autor i tyto náklady v základním scénáři zohlednil.

Pokud autor zvolí jako komparovanou intervenci LP/PZLÚ, se kterým je⁷ nebo v brzké době bude^{8,9} vedena revize úhrad nebo jiné správní řízení o stanovení nebo změně VAPÚ, v jednom z alternativních scénářů by měl rovněž zohlednit úhradu zjištěnou v předmětné revizi nebo správním řízení.

Pokud je z jiných správních řízení známo, že úhrada srovnávané intervence byla ovlivněna cenovým ujednáním nebo ujednáním o sdílení rizik, měla by být v rámci analýzy senzitivity představena simulace výsledků s náklady na komparátor v možném rozmezí (např. 50 %, 75 % a 90 %, tj. snížení úhrady o 10–50 %).

Příslušnými zdroji pro ocenění čerpané péče jsou zejména:

1. Seznam cen a úhrad LP/PZLÚ vydávaný Ústavem měsíčně¹⁰
2. Aktuální znění vyhlášky č. 134/1998 Sb., kterou se vydává seznam zdravotnických výkonů s bodovými hodnotami¹¹
3. Vyhláška o stanovení hodnot bodu, výše úhrad hrazených služeb a regulačních omezení pro daný rok, včetně jejích příloh¹²

⁷ Přehled správních řízení, ve kterém lze dohledat informaci o probíhajících a ukončených správních řízení zveřejňuje Ústav na internetové stránce (Úvod / SÚKL / Úřední deska / Informace o průběhu správních řízení / Přehled správních řízení): <http://www.sukl.cz/sukl/prehled-spravnich-rizeni>

⁸ Informativní přehled změn úhrad zveřejňuje Ústav na internetové stránce (Úvod / Přehledy a seznamy / Přehledy cen a úhrad léčiv / Informativní přehled změn úhrad): <http://www.sukl.cz/zmeny-uhrad-rozhodnute-v-reviznich-rizenich>

⁹ Orientační přehled skupin léčivých přípravků, u kterých bude zahájena hloubková revize systému úhrad zveřejňuje Ústav na internetové stránce (Úvod / Léčiva / Ceny a úhrady léčiv / Informace o správních řízeních / Hloubková revize systému úhrad): <http://www.sukl.cz/leciva/previdelna-revize-systemu-uhrad>

¹⁰ Seznam cen a úhrad LP/PZLÚ zveřejňuje Ústav na internetové stránce (Úvod / SÚKL / Úřední deska / Přehledy cen a úhrad léčiv / Seznam léčiv a PZLÚ hrazených ze zdravotního pojištění): <http://www.sukl.cz/sukl/seznam-leciv-a-pzlu-hrazenych-ze-zdrav-pojisteni>

¹¹ Vyhlášku každoročně novelizuje Ministerstvo zdravotnictví ČR, jednotlivá znění jsou uveřejněna například na internetové stránce ministerstva (Hlavní stránka / Zdravotní pojištění / Vyhlášky): http://www.mzcr.cz/Odbornik/obsah/vyhlascky_999_3.html

Název: **Postup pro posuzování analýzy nákladové efektivity**4. Číselník relativních vah DRG¹³

Tabulka 4 Příklad prezentace použitých hodnot farmaceutických nákladů při kontinuálním užívání LP

Položka	Dávkování	ÚHR/balení v Kč	Náklady na rok v Kč	Reference č.
Léčivý přípravek 20X10 MG	10 mg denně	10 000,00	182 500,00	SCAU k 1. 9. 2016

Tabulka 5 Příklad prezentace použitých nákladů na výkon

Kód výkonu	Název výkonu	Body	Čas	Minutová režijní sazba	Výše úhrady za bod	Náklad na výkon
42021	KOMPLEXNÍ VYŠETŘENÍ	473	60	3,01	1,03	673,21 Kč

Tabulka 6 Příklad prezentace použitého čerpání péče

Položka	Podíl pacientů	Průměrná doba	Jednotkový náklad	Náklady celkem
Hospitalizace	10 %	5 dní	1 200 Kč/den	600 Kč

Posouzení:

Hodnotitel provede kontrolu struktury a typů 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, nelze předložené farmakoekonomické hodnocení považovat za správně provedené.

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

6.15. Diskontování*Definice a požadavek:*

Diskontování jako metoda k úpravě budoucích nákladů a přínosů na jejich současnou tržní hodnotu se použije při časovém horizontu delším než 1 rok. Doporučovanou výší diskontní sazby jsou 3 % ročně pro náklady i přínosy. Pro analýzu senzitivity je doporučeno uvést scénáře bez diskontní sazby (0 %) a scénář s 5% diskontní sazbou.

Posouzení:

Hodnotitel ověří použitou míru diskontování a její vliv na výsledek.

6.16. Farmakoekonomický model*Definice a požadavek:*

Model umožňuje skloubit dostupnou evidenci (*evidence synthesis*) a 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 adaptovány. 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. Existují-li další možné předpoklady, měl by být jejich vliv na výsledek součástí

¹² Vyhlášku obvykle každoročně novelizuje Ministerstvo zdravotnictví ČR, jednotlivá znění jsou uveřejněna například na internetové stránce ministerstva (Hlavní stránka / Zdravotní pojištění / Vyhlášky): http://www.mzcr.cz/Odbornik/obsah/vyhlasky_999_3.html

¹³ Číselník relativních vah je zveřejněn na internetové stránce ministerstva (Hlavní stránka / Zdravotní služby / DRG / Metodické materiály): http://www.mzcr.cz/Odbornik/dokumenty/metodicke-materialy-2014_8590_1058_3.html

Název: **Postup pro posuzování analýzy nákladové efektivity**

analýzy senzitivity. Výběr struktury a nastavení modelu musí být dostatečně popsán, stejně jako podrobné výsledky, které jsou modelací dosaženy, aby bylo možné posoudit validitu sestaveného modelu.

Použití zdravotně-ekonomického modelu (dále jen „model“) je doporučeno:

1. pokud je nutná extrapolace výsledků ze selektované populace podkladové klinické studie (RCT fáze III. aj.) na širší populaci v klinické praxi,
2. pokud je nezbytná extrapolace dat pro delší časový úsek odpovídající zvolenému časovému horizontu, než byla délka sledování v podkladové studii,
3. pokud je nezbytné kombinovat data různé povahy (přínosy v účinnosti, přínosy v bezpečnosti, vliv na kvalitu života), nebo pokud dostupná evidence nevychází z jednoho zdroje,
4. pokud je nezbytné modelací získat výsledný parametr přínosu s vyšší vypovídací hodnotou pro dané onemocnění (QALY nebo LYG).

V případě, že je žádáno o obdobné podmínky úhrady kromě České republiky také v jiných státech Evropské Unie a Ústavu jsou předloženy odlišné důkazy, než jaké byly předloženy v těchto státech, mají být uvedeny konkrétní důvody, které k takovému postupu vedly s uvedením významných rozdílů v podáních.

6.16.1. Předložený nebo zpřístupněný model

Ústav pro usnadnění a urychlení průběhu správního řízení doporučuje předložení nebo dálkového zpřístupnění funkčního zdravotně-ekonomického modelu. Předložený model (soubor v programu Microsoft Excel, TreeAge, apod.) lze označit za předmět obchodního tajemství podle ustanovení § 39f odst. 11 zákona o veřejném zdravotním pojištění (blíže k obchodnímu tajemství viz bod 6.20).

Při existenci jiné vstupní hodnoty nebo nastavení, které nebyly použity adekvátně, umožní předložení modelu hodnotiteli rychlejší ověření vlivu takové skutečnosti na výsledek a urychlí postup posouzení předložených důkazů.

Dostupnost zdravotně-ekonomického modelu usnadní posouzení v případech, kdy se změní vstupní hodnota – konkrétně náklady na komparátor – při vydání rozhodnutí v souběžně probíhajícím správním řízení (např. zkrácená revize úhrad), které je vedeno s relevantní srovnávanou intervencí, anebo v případech, kdy existuje cenové ujednání nebo dohoda o sdílení rizik na srovnávanou intervenci.

Posouzení:

Hodnotitel verifikuje vstupní údaje a základní nastavení modelu s ohledem na předloženou zprávu k farmakoeconomickému hodnocení. Ověří, že model v základním nastavení poskytuje výsledek prezentovaný autorem analýzy. V případě, že shledá některou hodnotu vstupního parametru za nesprávně zvolenou v závislosti na dostupné evidenci, přezkoumá vliv takové hodnoty na výsledek analýzy. Nemá-li změna hodnoty významný vliv na výsledek, při zohlednění výsledků analýzy senzitivity, uvede tuto skutečnost ve svém posouzení. Má-li hodnota významný vliv na výsledek analýzy, vypracuje výzvu k součinnosti pro ověření takového postupu žadatelem. Veškeré provedené kroky a zjištění v předloženém modelu hodnotitel zaznamená do protokolu, který bude součástí spisu (např. jako příloha výzvy k součinnosti), aby byla zajištěna transparentnost provedeného postupu.

6.16.2. Nepředložený model

Není-li předložen nebo zpřístupněn farmakoeconomický model, autor analýzy podrobně rozepíše a uvede všechny podstatné údaje, klíčové předpoklady a zdrojová data, které vstupují do modelu. Musí být podrobně popsána metodika modelu a dále musí být jasně vysvětleno, jakým způsobem jsou proměnné hodnoty zpracovávány a statisticky vyhodnocovány, tj. uvedou se jednotlivé kroky výpočtů, použité rovnice, apod. za účelem transparentnosti a reprodukovatelnosti modelace. Může se jednat o tyto údaje:

1. Průměrné hodnoty, 95% intervaly spolehlivosti spojitých veličin, střední chyby průměru
2. Výsledky regresní analýzy, včetně uvedení hodnot jednotlivých koeficientů
3. Výsledky korelační analýzy, včetně uvedení hodnot jednotlivých koeficientů
4. Výsledky parametrizace křivek analýzy přežití pro potřeby extrapolace, včetně uvedení každého parametru potřebného k sestavení křivek přežití

Název: **Postup pro posuzování analýzy nákladové efektivity**

5. Konkrétní hodnoty nebo parametry a nastavení analýz senzitivity (jak jednocestné, tak probabilistické)

V takovémto případě lze označit za předmět obchodního tajemství podle ustanovení § 39f odst. 11 zákona o veřejném zdravotním pojištění pouze takové údaje, které splňují zákonné podmínky (viz bod 6.20).

Posouzení:

Hodnotitel verifikuje všechny relevantní údaje včetně použité metodiky, designu modelu a použitých postupů a výpočtů. V případě, že nebyly důkazy předloženy, popis modelu nebyl proveden takovým způsobem, že by byla zajištěna transparentnost a reprodukovatelnost modelace, nebo v průběhu správného řízení vyplynuly skutečnosti, které nebyly zohledněny v analýze senzitivity, nelze předložené farmakoekonomické hodnocení považovat za správně provedené.

6.16.3. Validace farmakoekonomického modelu

Definice a požadavek:

Vnější validace modelu

Pokud existují data z klinické praxe nebo prospektivního výzkumu (např. o vlivu léčby na mortalitní a ostatní relevantní klinické ukazatele v dlouhodobějším časovém horizontu), je vhodné ho předložit, aby výsledky modelu verifikovalo.

Vnitřní validace modelu

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 (např. se uvedou statistické metody pro vyhodnocení extrapolace). Vnitřní validace je nezbytná u mikro-simulačních modelů, kde například počet opakování může zásadně ovlivnit výsledek farmakoekonomického hodnocení

Posouzení:

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.

6.16.4. Extrapolace dat

Definice a požadavek:

Data z klinické studie a z klinické praxe je možné extrapolovat za předpokladu použití vhodné funkce (např. Weibullova, exponenciální, log-normal, Gompertzova) a výběr křivky je třeba řádně odůvodnit vizuální kontrolou přilnavosti křivek k reálným datům a jejich očekávatelnému pokračování pro všechny metody, předložením výsledků Akaikeho (AIC) a bayesovského Schwarzova (BIC) informačního kritéria, a dalšími statistickými testy (např. vývoj rizikové funkce v čase, analýzou residuí). Při výběru vhodné metody pro samotné extrapolování (tzn. pro průběh/tvar křivky za časový horizont studie) se upřednostní taková křivka, která vhodně pokračuje v trendu zjištěném na datech. Společně s výsledky základního scénáře se předloží také výsledky (včetně výsledků probabilistické analýzy senzitivity) pro další teoreticky přijatelná proložení.

Posouzení:

Hodnotitel posoudí, zda byl popsán a řádně odůvodněn způsob provedené extrapolace a zda byla diskutována nejistota spojená s použitým postupem extrapolace.

6.17. Výsledek farmakoekonomického hodnocení

Definice a požadavek:

Výsledek farmakoekonomického hodnocení se vyjádří dostatečně podrobně, aby ho bylo možné posoudit. Uvedou se v něm odděleně jednotlivé kategorie nákladů, zejména se z nákladů vyčlení farmaceutické náklady na hodnocenou intervenci. V případě přínosů v analýzách typu CUA nebo CEA se uvede, v jakých stavech je zisk přínosů generován, a to vždy pro roky života (LYG) i pro roky života v plné kvalitě (QALY).

Název: **Postup pro posuzování analýzy nákladové efektivity**

Poměr inkrementálních nákladů a inkrementálních přínosů (ICER, *incremental cost-effectiveness ratio*) se vypočte podle vzorce:

$$\text{ICER} = \frac{\text{Náklady}_{\text{HI}} - \text{Náklady}_{\text{SI}}}{\text{Přínosy}_{\text{HI}} - \text{Přínosy}_{\text{SI}}}$$

kde HI je hodnocená intervence a SI srovnávaná intervence.

ICER vyjadřuje množství finančních jednotek v Korunách českých, které je třeba vynaložit z prostředků zdravotního pojištění k získání další jednotky přínosu navíc.

Nerízený výtisk

Název: **Postup pro posuzování analýzy nákladové efektivity**

Tabulka 7 Příklad prezentace výsledků analýzy

Náklady	Scénář 1		
	Hodnocená intervence	Komparátor 1	Rozdíl
Farmaceutické na hodnocený LP			
Farmaceutické ostatní			
Symptomatická léčba			
Návštěvy lékaře			
Diagnostika			
Hospitalizace			
Nežádoucí účinky			
Léčba po progresi			
Celkem náklady			
QALY			
Stav 1			
Stav 2			
Stav 3			
Celkem QALY			
LYG			
Stav 1			
Stav 2			
Stav 3			
Celkem LYG			
ICER (Kč/QALY)			

Výsledky v přehledné a podrobné podobě jsou vyžadovány také v případě relevantních alternativních scénářů, v případě aktualizované analýzy předložené společně se žádostí o změnu obsahu podání a také v případě zasláné reakce na výzvu k součinnosti.

Došlo-li v analýzách předkládaných v průběhu času ke změnám v nastavení nebo ve výsledcích (např. v analýze pro stanovení trvalé úhrady oproti analýze pro stanovení 1. dočasné úhrady), měly být stručně popsány důvody těchto rozdílů.

Posouzení:

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. Pouhá prezentace výsledku vyjádřeného jako celkové náklady/celkové přínosy a hodnota ICER se nepovažuje za dostatečnou.

6.18. Nejistota výsledku a analýza senzitivity**Definice a požadavek:**

Analýza senzitivity je nedílnou součástí každého farmakoekonomického hodnocení a má zahrnovat každý vstupní parametr nebo předpoklad, který může mít vliv na výsledek farmakoekonomického hodnocení, za účelem identifikace zdrojů nepřesnosti a nejistoty, jejich následné kvantifikace a posouzení vlivu na hodnotu výsledku. Preferovaným způsobem pro kvantifikaci nejistoty ve farmakoekonomickém hodnocení jsou

Název: **Postup pro posuzování analýzy nákladové efektivity**

jednocestná (OWSA, *one-way sensitivity analysis*) a probabilistická (PSA, *probabilistic sensitivity analysis*) analýza senzitivity.

Jednocestná analýza senzitivity a analýza scénářů

Nedílnou součástí jednocestné analýzy senzitivity je tabulka se všemi testovanými parametry s uvedením hodnot vstupujících do základního scénáře a hodnot (minima a maxima) vstupujících do OWSA včetně zdroje tohoto rozmezí (interval spolehlivosti, atd.).

V analýze scénářů mají být prezentovány výsledky po změně přijatých předpokladů, tj. scénáře s použitím jiné metody extrapolace, jiné metody použité pro odstranění *cross-overu*, nezohlednění některého stavu, apod.

Výsledek jednocestné analýzy senzitivity je poté prezentován ve formě tabulky a tornádo diagramu.

Probabilistická analýza senzitivity

V rámci probabilistické analýzy senzitivity autor předkládá seznam vstupujících proměnných včetně zvolených distribucí a parametrů. Výsledky jsou znázorněny pomocí bodového grafu (*cost-effectiveness plane/scatter plot*) a křivky pravděpodobnosti nákladové efektivity (*cost-effectiveness acceptability curve*). Společně s grafy se uvede také pravděpodobnost, s jakou je intervence nákladově efektivní při hranici 1,2 milionů Kč/QALY. Tato hranice se použije také tehdy, jsou-li prezentovány dodatečné informace o výsledku, jako *net-monetary benefit*, *value of information*, aj.

Tabulka 8 Příklad prezentace nastavení jednocestné a probabilistické analýzy senzitivity

Název vstupu	Průměr, hodnota	Střední chyba, 95% CI	Hodnoty v jednocestné analýze senzitivity		Hodnoty a nastavení v probabilistické analýze senzitivity			Ref.
			Dolní mez	Horní mez	Parametr 1	Parametr 2	Distribuce	
Věk								
Pravděpodobnostní přechod ze stavu 1 do stavu 2								
Hazard ratio OS								
Hazard ratio PFS								
Utilita ve stavu 1								
Utilita ve stavu 2								
Náklady ve stavu 1								
Náklady ve stavu 2								
...								

Posouzení:

Hodnotitel se zaměří 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 spolehlivé.

6.19. Přenositelnost ve farmakoekonomickém hodnocení**Definice a požadavek:**

Výsledky zahraničního farmakoekonomického hodnocení jsou obecně nepřenositelné. Je ale možná adaptace na podmínky České republiky, při níž je nezbytné zohlednit charakter léčebné praxe, intenzitu čerpání zdrojů, výši nákladů, definici cílové populace a jiné klíčové předpoklady specifické pro prostředí současné klinické praxe v České republice. Přenositelné jsou výsledky validních klinických a empirických studií za podmínek srovnatelnosti s českou cílovou populací. Hodnoty utilit Ústav považuje za přenositelné, ale musí být vždy uveden zdroj a splněny podmínky dle kapitoly 6.13.

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 nepřiliš jasnou interpretační hodnotou, jako je *compliance* (resp. její jasně prokázaný vztah 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.

Posouzení:

Hodnotitel ověří, jakým způsobem byla přenositelnost ve farmakoekonomickém hodnocení diskutována. V případě, že byly přeneseny nepřenositelné údaje, nelze farmakoekonomické hodnocení považovat za správné (zda dochází ke generování příliš velké nejistoty v podmínkách ČR).

6.20. Obchodní tajemství

6.20.1. Důkazy, které nelze označit za obchodní tajemství

Za obchodní tajemství nelze podle ustanovení § 39f odst. 11 písm. c), e), f) a j) zákona o veřejném zdravotním pojištění označit, krom jiného, kvantifikovatelné a hodnotitelné očekávané výsledky a důvody farmakoterapie, dávkování, výsledky dostupných klinických hodnocení, farmakoekonomických hodnocení, zejména analýzy nákladové efektivity a analýzy dopadu na rozpočet, základní údaje o nákladech stávající možnosti léčby nebo farmakoterapie s odhadem dopadu na prostředky zdravotního pojištění, odhadovanou spotřebu a počet pacientů léčených posuzovaným léčivým přípravkem.

Ústav za obchodní tajemství neoznačí další veřejně dostupné informace (např. údaje obsažené v SPC, veřejně dostupná hodnocení zahraničních HTA nebo regulačních agentur, údaje dostupné a veřejné v jiných správních řízeních, údaje z číselníků a seznamů výkonů nebo legislativy), stejně jako neoznačí za obchodní tajemství obecně známé matematické nebo statistické vztahy, nebo jiné běžně známé a používané postupy, neboť tyto informace a údaje nepředstavují v „příslušných obchodních kruzích běžně nedostupné skutečnosti“ a nejsou tak v souladu s definicí obchodního tajemství dle ustanovení § 504 zákona č. 89/2012 Sb., občanský zákoník.

Ve zprávě k analýze nákladové efektivity bývají obsaženy ve velké míře výše uvedené údaje, které nelze označit za obchodní tajemství podle ustanovení § 39f odst. 11 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Obsahuje-li tedy předložený dokument informace, které mají být na žádost žadatele zakryty a splňují podmínky obchodního tajemství, musejí být jasně označeny nebo být součástí přílohy, která bude samotná podléhat obchodnímu tajemství.

6.20.2. Důkazy, které lze označit za obchodní tajemství

Dodatečné analýzy a zpracování dat, stejně jako dosud nepublikované údaje, samotné zdravotně-ekonomické modely, návrhy a ujednání o slevách uzavřených mezi zdravotními pojišťovnami a držiteli rozhodnutí o registraci, návrhy a dohody o sdílení rizik nebo o různých schématech s vlivem na náklady či nákladovou efektivitu (dohody typu *managed-entry agreement* či *patient access scheme*) lze za obchodní tajemství označit.

6.20.3. Postup při předkládání důkazů označené za obchodní tajemství

Všechny důkazy, které jsou označeny jako obchodní tajemství nebo jako obsahující obchodní tajemství, mají být Ústavu předkládány ve vhodné podobě, tak aby s nimi bylo usnadněno patřičné nakládání.

Je-li proto možné předmět obchodního tajemství předložit ve zvláštním dokumentu (např. návrhy dohod o sdílení rizik nebo cenových ujednání), měly by tyto důkazy být předloženy ve zřetelně označeném zvláštním souboru.

Nelze-li některé informace z dokumentu extrahovat (např. množství dosud nepublikovaných údajů o účinnosti subpopulací ve zprávě k analýze nákladové efektivity), je vhodné předložit jeden dokument zře-

Název: **Postup pro posuzování analýzy nákladové efektivity**

telně označený za dokument obsahující obchodní tajemství a druhý dokument, ve kterém budou vybrané informace, které nemají být zveřejněny, začerněny nebo odmazány.

Obecné informace k předkládání dokumentů vedených v režimu obchodního tajemství je zveřejněna také na internetových stránkách Ústavu.¹⁴

7. PŘÍLOHY

Příloha 1: Příklad struktury zprávy o nastavení a výsledcích dosud nepublikované studie

Nerízený výtisk

¹⁴ Předkládání dokumentů vedených v režimu obchodního tajemství, článek ze dne 1. 3. 2017 (Úvod / Léčiva / Ceny a úhrady léčiv / Doplňující informace / Předkládání dokumentů vedených v režimu...): <http://www.sukl.cz/leciva/obchodni-tajemstvi-cenova-a-uhradova-regulace>

Minimum požadovaných údajů

1. Základní údaje o studii
 - a. etapa a design studie,
 - b. cíle studie
 - c. období sběru dat
 - d. časovému horizontu sledování
 - e. místa sběru dat
 - f. popisu hodnocené a srovnávané intervence (vč. dávkování a způsobu podání, apod.)
2. Statistické metody
 - a. popis všech použitých statistických metod a zdůvodnění jejich výběru
 - b. seznam použitých programů (*software*)
 - c. postup zacházení s chybějícími hodnotami
 - d. popis cenzorování v analýze celkového přežití a přežití bez progresu nebo doby do progresu a možného zkreslení výsledků v důsledku cenzorování.
3. Populace pacientů
 - a. *inclusion* a *exclusion* kritéria
 - b. velikost sledované populace (vč. *flow-chart* diagramu s počty pacientů, kteří se účastnili sledování, kolika pacientům byl podán hodnocený lék, kolik pacientů bylo vyřazeno z analýzy ze kterých důvodů, atd.¹⁵)
 - c. základní demografické charakteristiky
 - d. relevantní údaje o klinickém stavu pacientů
 - e. relevantní údaje o předchozí léčbě pacientů.
4. Výsledky účinnosti
 - a. výsledky primárních i dalších cílů pro každou skupinu (předem stanovenou protokolem).
 - b. pro výsledky kvantitativních dat: průměr, medián, směrodatnou odchylku a 95% interval spolehlivosti nebo mezikvartilové rozpětí
 - c. pro výsledky kvalitativních dat: absolutní četnost a relativní četnost (procentuální podíl), případně pro ordinální data také medián
 - d. pro analýzu přežití: počty pacientů v riziku v jednotlivých bodech, počet cenzorovaných pacientů a jeho vliv na výsledek
 - e. počet chybějících hodnot v každém parametru
 - f. rozdíly mezi skupinami ověřte vhodným statistickým testem.
5. Výsledky bezpečnosti
 - a. výsledky primárních i dalších cílů pro každou skupinu
 - b. seznam všech očekávaných i neočekávaných nežádoucích příhod, jejich počet a dále počet pacientů, u kterých se daná příhoda vyskytla
 - c. u každé nežádoucí příhody uveďte její závažnost a způsob léčby
 - d. počet chybějících hodnot v každém parametru
 - e. případné rozdíly mezi skupinami se ověřte vhodným statistickým testem (podle bodu Statistické metody).
6. Kritické zhodnocení a závěr
 - a. popis jakýchkoliv nedostatků sledování a existence možných zkreslení
 - b. provedení diskuze o jejich dopadu na prokázání terapeutické účinnosti, bezpečnosti a nákladové efektivity.

¹⁵ Viz CONSORT Statement 2010 Flow Diagram dostupný z <http://www.consort-statement.org/>.