

## **Predslov**

Cieľom tejto publikácie je uľahčiť študentom získať základy v oblasti farmakoekonomiky. Má slúžiť ako výuková opora povinného predmetu Sociálna farmácia a povinne voliteľného predmetu Farmakoekonomika. Budeme radi, ak si cestu k týmto textom nájdu aj záujemcovia o tento zaujímavý a rozmáhajúci sa odbor. Doteraz nebola dostupná verzia v slovenskom či českom jazyku, ktorá by ponúkala komplexný súhrn základných pojmov a teórie, preto sme sa rozhodli vytvoriť ho pomocou najaktuálnejšej zahraničnej literatúry. Veríme, že tieto texty budú prínosom pre všetkých, ktorí si k nim nájdu cestu a pomôžu im zorientovať sa v zložitej spleti analýz a postupov.

Projekt vznikol za pomoci Internej vzdelávacej agentúry VFU v Brne, za čo autori veľmi pekne ďakujú.

Autori:           Mgr. Dominik Grega  
                      Doc. RNDr. Jozef Kolář, CSc.

## Obsah

<b>Zoznam použitých skratiek.....</b>	<b>5</b>
<b>1. Úvod.....</b>	<b>7</b>
<b>2. Náklady.....</b>	<b>9</b>
<b>3. Kritický pohľad na výskumy.....</b>	<b>11</b>
<b>4. COI.....</b>	<b>14</b>
4.1. Prístupy k nákladom.....	14
<b>5. CMA.....</b>	<b>16</b>
5.1. Charakteristika analýzy .....	16
5.2. Praktické použitie CMA.....	16
5.3. Čo je to terapeutická rovnocennosť? .....	17
5.4. Optimalizácia dôkazov z klinických štúdií.....	18
5.5. Zdroje klinických dôkazov .....	18
5.5.1. Skúšky superiority (ST) .....	18
5.5.2. Skúšky ekvivalencie (ET) .....	19
5.5.3. Skúšky non-inferiority (NI).....	20
5.6. Štatistický verzus klinický význam.....	20
5.7. Ekvivalencia v jednom alebo viacerých výsledkoch?.....	20
5.8. Efektívne sledovanie používania CMA .....	21
5.9. Záver .....	21
<b>6. CEA.....</b>	<b>22</b>
6.1. Charakteristika analýzy .....	22
6.2. Spôsoby prezentácie výsledkov CEA.....	22
6.2.1. Matematické vyjadrenia (číselné).....	22
6.2.2. Grafické vyjadrenie .....	23
6.2.3. Incremental net benefit – čistý peňažný úžitok .....	24
6.3. Efficacy vs. effectiveness, alebo účinnosť vs. účinnosť .....	25
6.4. Dominancia a rozšírená dominancia .....	25
<b>7. CUA.....</b>	<b>28</b>
7.1. Charakteristika analýzy .....	28
7.2. Metódy získavania utilít .....	29
7.2.1. Rating scale .....	29
7.2.2. Standard gamble .....	29
7.2.3. Time trade-off .....	30
7.3. Hodnota QALY v politike a jej výpočet.....	31
7.4. Výhody a nevýhody analýzy.....	31

<b>8. CBA.....</b>	<b>32</b>
8.1. Charakteristika analýzy .....	32
8.2. Rozdiel medzi vstupmi a výstupmi .....	33
8.3. Meranie nepriamych a nehmotných nákladov .....	33
8.3.1. Human capital .....	33
8.3.2. Ochota platiť .....	34
8.4. Výpočet nákladov a prínosov .....	35
<b>9. BIA.....</b>	<b>36</b>
9.1. Charakteristika analýzy .....	36
9.2. Problém výberu .....	36
9.3. Usmernenia pre analýzy rozpočtových vplyvov .....	38
9.3.1. Perspektíva a cieľové publikum .....	39
9.3.2. Výsledok .....	39
9.3.3. Zdravotný stav a cieľová populácia.....	39
9.3.4. Intervencia.....	40
9.3.5. Časový horizont .....	40
9.3.6. Komparátory .....	40
9.3.7. Model .....	40
9.3.8. Zdroje údajov .....	41
9.3.9. Výpočty.....	41
9.3.10. Hlásenie výsledkov .....	41
<b>10. Diskontovanie.....</b>	<b>43</b>
10.1. Miera diskontácie.....	43
10.2. Prvé najlepšie a druhé najlepšie riešenie .....	44
10.3. Diskontovanie nemenových jednotiek .....	45
10.3.1. Má význam nadhodnotiť kvantitu? .....	45
10.3.2. Čo znamenajú diskontované množstvá?.....	46
10.3.3. Akú diskontnú sadzbu použiť?.....	47
10.4. Príklad diskontovania.....	48
<b>11. Analýza senzitivity .....</b>	<b>49</b>
11.1. Úvod .....	49
11.2. Pokyny pre PE vo svete .....	49
11.3. Analýza senzitivity .....	50
11.3.1. Deterministická SA .....	50
11.3.2. Probabilistická SA.....	50
11.3.3. Analýza scenárov .....	51
<b>12. HRQoL.....</b>	<b>52</b>
12.1. Čo je to HRQoL? .....	52
12.2. Všeobecné hodnotenie.....	53

<b>12.3.</b>	<b>Hodnotenie špecifickej choroby</b> .....	<b>53</b>
<b>12.4.</b>	<b>Domény zdravotného stavu</b> .....	<b>53</b>
<b>12.5.</b>	<b>Posudzovanie HRQoL nástrojov</b> .....	<b>54</b>
12.5.1.	Spôľahlivosť (reliability).....	54
12.5.2.	Presnosť (validity).....	55
12.5.3.	Citlivosť .....	57
<b>12.6.</b>	<b>Preferenčne založený systém klasifikácie</b> .....	<b>58</b>
12.6.1.	EQ-5D .....	58
12.6.2.	SF-6D .....	59
12.6.3.	HUI3.....	59
<b>12.7.</b>	<b>Patient-Reported Outcomes (PRO)</b> .....	<b>59</b>
<b>13.</b>	<b>Rozhodovacie analýzy</b> .....	<b>60</b>
<b>14.</b>	<b>Markovove modely</b> .....	<b>63</b>
<b>14.1.</b>	<b>Charakteristika Markovovho modelovania</b> .....	<b>63</b>
<b>14.2.</b>	<b>Prechody a procesy</b> .....	<b>63</b>
14.2.1.	Stochastické procesy .....	63
14.2.2.	Markovové procesy .....	63
14.2.3.	Pravdepodobnosti prechodu .....	63
<b>14.3.</b>	<b>Postupy v Markovovom modelovaní</b> .....	<b>64</b>
<b>14.4.</b>	<b>Konštantné a variabilné pravdepodobnosti prechodov</b> .....	<b>66</b>
<b>14.5.</b>	<b>Metódy výpočtov</b> .....	<b>66</b>
<b>14.6.</b>	<b>Korekcia v priebehu cyklov</b> .....	<b>67</b>
<b>15.</b>	<b>Retrospektívne analýzy</b> .....	<b>68</b>
<b>15.1.</b>	<b>Randomizované klinické skúšky (RCT)</b> .....	<b>68</b>
<b>15.2.</b>	<b>Observačné štúdie (pozorovacie)</b> .....	<b>68</b>
<b>16.</b>	<b>Záver</b> .....	<b>70</b>
<b>17.</b>	<b>Zoznam tabuliek</b> .....	<b>71</b>
<b>18.</b>	<b>Citované diela</b> .....	<b>72</b>

## Zoznam použitých skratiek

<b>AIDS-HAQ</b>	AIDS Health Assessment Questionnaire (špecifický dotazník pre zisťovanie kvality života pacientov s AIDS)
<b>BIA</b>	Budget Impact Analysis (analýza dopadu na rozpočet)
<b>BOI</b>	Burden of Illness (záťaž choroby)
<b>CBA</b>	Cost Benefit Analysis (analýza prospešnosti nákladov)
<b>CCA</b>	Cost Consequence Analysis (analýza dôsledkov nákladov)
<b>CEA</b>	Cost Effectiveness Analysis (analýza efektívnosti nákladov)
<b>CEAC</b>	Cost-Effectiveness Acceptability Curves (krivka prijateľnosti nákladovej efektivity)
<b>CER</b>	Cost-Effectiveness Ratio (koeficient efektívnosti nákladov)
<b>CMA</b>	Cost Minimization Analysis (analýza minimalizovania nákladov)
<b>COI</b>	Cost of Illness (analýza nákladov na chorobu)
<b>CUA</b>	Cost Utility Analysis (analýza užitočnosti nákladov)
<b>DALY</b>	Disability-Adjusted Life Years (stratené roky života)
<b>DRG</b>	Diagnoses Related Group (klasifikačný systém pre zatriedenie hospitalizácií podľa diagnóz a diagnosticko-liečebných procedúr do skupín)
<b>EQ-5D</b>	EuroQoL 5 Dimension (generický dotazník pre zisťovanie zdravotnej kvality života)
<b>EQ-5D-5L</b>	EuroQoL 5 Dimension 5 Level (generický dotazník pre zisťovanie zdravotnej kvality života rozšírený na možnosť odpovedať v 5 stupňoch)
<b>ET</b>	Equivalence Trial (skúška rovnocennosti)
<b>FACT</b>	Functional Assessment of Cancer Therapy (špecifický dotazník pre zisťovanie kvality života pacientov s rakovinou)
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration (Úrad pre potraviny a lieky - vládna agentúra USA)
<b>FEV</b>	Forced Expiratory Volume (nútený výdychový objem)
<b>HC</b>	Human Capital (ľudský kapitál)
<b>HDP</b>	Hrubý domáci produkt
<b>HPV</b>	Human Papilloma Virus (ľudský papiloma vírus)
<b>HRQoL</b>	Health-Related Quality of Life (kvalita života súvisiaca so zdravím)
<b>HUI3</b>	Health Utilities Index 3 (generický dotazník pre zisťovanie zdravotnej kvality života)
<b>HYE</b>	Health Year Equivalents (ekvivalent zdravých rokov)
<b>ICER</b>	Incremental Cost-Effectiveness Ratio (koeficient prírastkovej efektivity nákladov)
<b>ICF</b>	International Classification of Functioning, Disability, and Health (Medzinárodná klasifikácia funkčnej schopnosti, dizability a zdravia)
<b>INB</b>	Incremental Net Benefit (čistý prírastkový úžitok)
<b>IRR</b>	Internal Rate of Return (interná miera návratnosti)
<b>ISPOR</b>	International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (Medzinárodná spoločnosť pre farmakoekonomiku a výskum výstupov)

<b>ITT</b>	Intention to Treat (zámer liečby)
<b>MID</b>	Minimally Important Difference (minimálny dôležitý rozdiel)
<b>MOS-SF-36</b>	Medical Outcome Study Short-Form 36 (generický dotazník pre zisťovanie zdravotnej kvality života)
<b>NI</b>	Non-Inferiority (skúšky neinferiority testujú, či nová liečba nie je menej účinná ako kontrolná liečba, ktorá sa už používa)
<b>NMB</b>	Net Monetary Benefit (čistý peňažný úžitok)
<b>NÚ</b>	Nežiaduce účinky
<b>OTC</b>	Over-The-Counter (liek, ktorého výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, voľne predajné liek)
<b>PA</b>	Per Protocol (analýza podľa protokolu)
<b>PE</b>	Pharmacoeconomic (farmakoeconomické)
<b>PRO</b>	Patient-Reported Outcomes (výstupy získané od pacientov)
<b>PSA</b>	Probabilistic Sensitivity Analysis (pravdepodobnostná analýza senzitivity)
<b>PV</b>	Present Value (súčasná hodnota)
<b>QALY</b>	Quality-adjusted life years (roky so zlepšenou kvalitou života)
<b>QoL</b>	Quality of Life (kvalita života)
<b>QWB</b>	Quality of Well-Being Scale (dotazník pre zisťovanie zdravotnej kvality života)
<b>RCT</b>	Random clinical trials (randomizované klinické skúšky)
<b>SA</b>	Sensitivity Analysis (analýza senzitivity)
<b>SEM</b>	Standard Error of Measurement (štandardná chyba merania)
<b>SF-6/12/36</b>	Short Form 6/12/36 (generický dotazník pre zisťovanie zdravotnej kvality života – číslo znamená počet otázok v dotazníku)
<b>SF-6D</b>	Short Form 6 Dimension (generický dotazník pre zisťovanie zdravotnej kvality života s možnosťou odpovedí v 6 oblastiach)
<b>SFD</b>	Symptom Free Day (dni bez príznakov)
<b>SG</b>	Standard Gamble (metóda na získavanie utilít vo farmakoeconomike – „metóda hazardu“)
<b>SIP</b>	Sickness Impact Profile (dotazník pre zisťovanie zdravotnej kvality života)
<b>ST</b>	Superiority Trials (skúšky nadradenosti)
<b>USD</b>	United States Dollar (americký dolár)
<b>WHO</b>	World Health Organisation (Svetová zdravotnícka organizácia)
<b>WTP</b>	Willingness-To-Pay (ochota platiť)

## 1. Úvod

Širokej laickej verejnosti evokuje pojem farmakoekonomika ekonomickú agendu liekov (ceny, marže, doplatky...). Čo je ale zarážajúcejšie, aj viacero farmaceutov či študentov farmácie považuje zaradenie farmakoekonomiky do vied ekonomických za správne. Avšak v skutočnosti je farmakoekonomika interdisciplinárnou vedou, ktorá obsahuje partyty z ekonómie, farmácie, medicíny ale aj sociálnych vied. Ako vhodná definícia sa nám ponúka formulácia Raya Townsenda a jeho kolegov (1986), ktorí ako prvý použili na verejnom fóre pojem farmakoekonomika v roku 1986. Podľa jeho opisu sa farmakoekonomika zaoberá „nákladmi a kvalitou života spojenými s užívaním farmakoterapie.“ Dnes by sme ale mohli túto definíciu rozšíriť a nelimitovať tak farmakoekonomické hodnotenie len na farmakoterapiu, ale na celkový medicínsky či farmaceutický servis, ktorý zahŕňa intervencie všetkých zdravotníckych pracovníkov.

Dôvodom na rozvoj farmakoekonomiky bol rozhodne rapídny progres vo vývoji nových liečiv, ktoré s rokmi a zložitou výskumu zvyšovali svoju cenu. Samozrejme v spoločnosti nájdeme obyvateľov s príjmami vysokými, strednými aj nízkymi. Ich ochota a možnosť platiť za zdravotnú starostlivosť je teda rôzna. Na základe sociálnej politiky by mala byť dostupnosť zdravotnej starostlivosti rovnaká pre všetky vrstvy obyvateľov. S ohľadom na to, že štátny rozpočet, a v konečnom dôsledku aj rozpočet zdravotníctva, je obmedzený, museli zodpovedné inštitúcie prijať opatrenia, ktoré by nakladali s týmto kapitálom rozumne a hlavne efektívne.

Mnohé nástroje na hodnotenie efektivity vynakladaných zdrojov boli používané v iných odvetviach a do oblasti zdravotníctva boli transformované podľa potreby. Prvé analýzy a hodnotenia zdravotníckych intervencií siahajú do čias prvej polovice 20. storočia, a prvé „lastovičky“ by sme možno objavili aj skôr.

Základným kameňom tejto mladej vedy je teda analyzovať, akú hodnotu má určitá intervencia zdravotníckeho pracovníka. Môže sa zaoberať znížením nákladov (CMA), efektívnosťou vynaložených nákladov (CEA), ich užitočnosťou (CUA) alebo prospešnosťou (CBA). Dnes je už časté aj hodnotenie dopadu spomínaných intervencií na celkový rozpočet v budúcnosti (BIA). Samozrejme poznáme aj iné formy hodnotení, ktoré mnohí odborníci neuznávajú ako plnohodnotné farmakoekonomické analýzy, ale považujú ich skôr za ekonomické analýzy či polo analýzy, napríklad hodnotenie nákladov choroby (COI) a analýza dôsledkov nákladov (CCA). Vysvetlenie rozdielov jednotlivých analýz je popísané v tabuľke č. 1, hrubou čiarou sú oddelené 4 hlavné, používané analýzy, zvyšné tri sú „doplňkové“.

Tabuľka 1. Prehľad farmakoeconomických analýz a ich vstupov a výstupov

Typ analýzy	Jednotky merania vstupov	Jednotky merania výstupov
<b>Cost minimization analysis</b>	Peňažné jednotky	Výstupy komparátorov musia byť rovnaké
<b>Cost effectiveness analysis</b>	Peňažné jednotky	Naturálne jednotky (hodnota glukózy v krvi, krvný tlak, cholesterol...)
<b>Cost utility analysis</b>	Peňažné jednotky	QALY (quality adjusted life year - kvalita upraveného roka života) a iné
<b>Cost benefit analysis</b>	Peňažné jednotky	Peňažné jednotky
<b>Budget impact analysis</b>	Peňažné jednotky	Zmena celkových nákladov po zavedení novej intervencie
<b>Cost of illness</b>	Peňažné jednotky	Náklady na terapiu
<b>Cost consequence analysis</b>	Peňažné jednotky	Vyčíslenie nákladov a prínosov



## 2. Náklady

Jedným zo základných parametrov farmakoekonomiky sú náklady. Náklady sú vyrátané zo všetkých použitých vkladov, ktoré vstúpili ako zdroje na vyvolanie zmeny stavu. Ako môžeme vidieť v tabuľke č. 1, hovoríme o peňažnom vyjadrení. Na základe rôznych úhradových mechanizmov poznáme aj rôzne perspektívy nákladov: platca, pacient alebo spoločnosť. Perspektíva platcu sumarizuje všetky náklady z pohľadu zdravotnej poisťovne. Perspektíva pacienta je súčtom nákladov, ktoré si dopláca sám pacient (doplatky za lieky, OTC lieky a pod.). Perspektíva spoločnosti je najobsiahlejšia a zahŕňa nemocenské poistenie, stratu produktivity zamestnanca, rozdiely medzi úhradovou cenou výkonu a skutočnou cenou výkonu (znáša zdravotnícke zariadenie). S ohľadom na perspektívy nákladov ďalej delíme náklady na priame, nepriame a nehmotné.

Priame náklady môžeme rozdeliť na priame medicínske a priame nemedicínske náklady. Priame medicínske náklady sú spojené so všetkými výkonmi zdravotníckych pracovníkov a použitým materiálom pri týchto výkonoch (vyšetrenie, pobyt na lôžku, lieky, pomôcky...). Priame nemedicínske náklady sú nákladmi rodinných príslušníkov priamo spojených s pacientom (cestovné náklady, pobyt rodiča s dieťaťom, jedlo a ubytovanie v prípade cestovania mimo domova, opatrovatel'ka pre deti...).

Nepriame náklady odrážajú skutočnosť, že počas choroby má pacient zníženú alebo znemožnenú pracovnú aktivitu. Prichádza teda k stratám zamestnávateľa a spoločnosti. Pri trvalej práceneschopnosti sa k nepriamym nákladom rátať aj nemocenské dávky, dôchodky a iné platby.

Počas choroby dochádza nielen k fyziologickým zmenám, ale často aj k psychologickým. Rôzne bolesti, depresie, nevoľnosti patria k nehmotným nákladom. Tie môžu byť súčasťou ochorenia alebo následkom terapie neželaným vedľajším účinkom.

### *Alternatívne metódy kategorizácie nákladov*

Niektorí odborníci nie sú úplne stotožnení so spomínaným členením nákladov. Drummond a jeho kolegovia (2005) navrhli nasledujúce členenie: 1. Náklady v sektore zdravotnej starostlivosti – skupina zahŕňa tak ako pri priamych medicínskych nákladoch všetky entity spojené s výkonmi zdravotníckych pracovníkov a použitým materiálom, avšak vylučuje náklady pacienta či iného sektora. 2. Náklady iných sektorov – tu patria náklady, ktoré vznikajú niekedy pri ochoreniach, napr. domáca starostlivosť, edukácia pacientov. Vhodným príkladom sú pacienti s vážnymi stavmi schizofrénie – náklady zahŕňajú asistenčné služby či špeciálne ústavy. 3. Náklady pacienta a rodiny – v tomto bode sú zahrnuté všetky náklady rodinných príslušníkov aj samotného pacienta, ktoré musí vynaložiť pri vlastnej terapii. Nezáleží na tom, či sú to medicínske alebo nemedicínske náklady. 4. Náklady produktivity – ako už názov napovedá, je to synonymum pre nepriame náklady a v konečnom dôsledku aj zahŕňa rovnaké entity. V tomto type alternatívneho hodnotenia nákladov Drummond a ostatní (2005) neuvažujú o nehmotných nákladoch, pretože ich zdroje nie sú ďalej použiteľné. Navyše nie vždy ostávajú ako nehmotné, keďže pri vyčíslení nákladov na ich zmiernenie sa stanú v spomínanom členení nákladmi pacienta [1].

V tomto bode je nutné spomenúť, že v podstate zdrojom všetkých nákladov, ktoré sú vynaložené na akúkoľvek intervenciu, je sám pacient. Vo väčšine prípadov si človek sám vyberá, čo si za svoje peniaze kúpi. Ak ochorie, má samozrejme na výber ísť k lekárovi,

skúšať sa liečiť sám alebo čakať, kým choroba odznie. Ak však príde k lekárovi, voľba terapie už nie je úplne na ňom, a teda o výdajoch za zdravotné úkony už nerozhoduje len on. Niekoľko môže trápiť otázka, prečo by o tom nemohol rozhodovať? Odpoveď je jednoduchá: pacient sám nevie zhodnotiť, aký typ zdravotnej starostlivosti je potrebný. O platbách za výkon zdravotníckych pracovníkov sa tak stará zdravotnícke zariadenie a zdravotná poisťovňa. Na danom pacientovi ostáva už len priama účasť platieb pri doplatkoch za lieky (alebo kúpa OTC prípravkov a doplnkov), prípadne za doplnkové služby v zdravotníckom zariadení [2].

Ako zdroje analýz sa často používajú informácie z výskumov, ktoré prebiehali v minulosti. Ich ceny tak nie sú relevantné a nie sú objektívne pre súčasnosť. Na úpravu cien sa používa metóda štandardizácie, aby výpovedná hodnota v danom čase bola relevantná. Ak by sme porovnávali náklady na terapeutický postup pred 10 rokmi a dnes, je pravdepodobné, že ceny v minulosti boli nižšie. Preto pri štandardizácii vyrátame množstvo použitej jednotlivej dávky a vynásobíme ho súčasnými jednotkovými nákladmi. Iná možnosť je zosumarizovať všetky náklady za rok a pomocou známych hodnôt inflácie pre jednotlivé roky prerátať výsledné náklady.

Opačný prípad je, ak sa analýza pripravuje s ohľadom na nákladovú efektívnosť aj v budúcnosti. V tom prípade musíme brať do úvahy diskontovanie nákladov (zrážku). Keďže hodnota peňazí sa rokmi znižuje aj v tomto prípade musíme všetky odhadované náklady prerátať na predpokladanú hodnotu, ktorá by mala nastať. Diskontná sadzba je globálne akceptovaná na úrovni 3-5%. Tieto čísla nie sú vždy úplne dodržiavané, a kolísanie k vyšším či nižším číslam je známe ako analýza senzitivity. Vzorec na prepočet nákladov s diskontnou sadzbou je:  $\frac{1}{(1+r)^t}$ , kde  $r$  je diskontná sadzba a  $t$  je počet rokov v budúcnosti, na ktoré odhadujeme úspory.

Výsledné náklady môžeme použiť dvomi spôsobmi, a to ako priemerné náklady alebo prírastkové náklady. V uvedených pojmoch je značný rozdiel, keďže priemerné náklady odrážajú podiel vstupných nákladov jedného postupu a výsledného efektu, pričom prírastkové náklady dávajú do pomeru rozdiel nákladov dvoch porovnávaných postupov a rozdiel výstupov týchto dvoch postupov.

Celkové náklady sa delia na jednotlivé časti. Ako už bolo popísané vyššie, sú to zdroje, ktoré sú využívané na vytvorenie cieleného efektu v postupe terapie. Súčasťou môžu byť rôzne lieky, ktorých cena sa mení v závislosti od typu platcu (rôzne marže pre distribučné spoločnosti, lekáreň, farmaceutické firmy...). Ďalšou časťou nákladov sú zdravotnícke služby – úplná administratíva spojená s návštevou ambulancie, nemocnice, špecializovaného centra či laboratória. Jednou z najdôležitejších častí sú ľudia – zamestnanci (lekári, sestry), ktorí vykonávajú svoje povolanie v rámci zdravotníckeho zariadenia. Ďalšou možnou časťou zahrnutou do nákladov je hospitalizácia – je to zároveň najzložitejšou možnosťou nákladov. Totiž náklady spojené s hospitalizáciou môžeme rátať v rôznych variantoch: náklady na deň, špecifická choroba na deň, DRG systémom (zaradenie jednotlivých ochorení do platovej skupiny) alebo takzvaný micro-costing (oceňovanie každého postupu a každej použitej súčasti jednotlivo) [1].

### 3. Kritický pohľad na výskumy

V súčasnosti sa počty farmakoeconomických analýz prudko zvýšili, podobne ako analýzy v iných sférach. Príčinou môže byť zvýšený záujem o efektívne využívanie prostriedkov, ale aj retrospektívne hodnotenie používania jednotlivých stratégií. V dôsledku nárastu týchto analýz, musí byť čitateľ výsledkov obozretný. Vedieť vyhodnotiť, ktoré analýzy sú spracované kvalitne, bez zbytočných subjektívnych názorov a s použitím relevantných zdrojov, môže byť niekedy obzvlášť náročné. Preto máme na kritiku analýz niekoľko otázok. Odpoveďami na tieto otázky získame prehľad o kvalite daného výskumu.

**1. Vhodnosť názvu: Je vhodné zvolený názov publikovanej štúdie?** – pre čitateľa – koncového užívateľa výskumu je podstatné, aby sa už v názve vedel zorientovať, o akú štúdiu ide. Vhodne zvolený názov štúdie totiž môže zjednodušiť vyhľadávanie štúdií na konkrétne témy. Ideálne je, ak rozsah výskumu umožňuje do názvu vložiť typ použitej analýzy, perspektívu platcu a skúmané postupy/liečivá. V takom prípade nie je nutné pátrať po týchto základných informáciách v často rozsiahлом texte. Samozrejme pre rôzne výskumy môžu byť kľúčové informácie iné, avšak podstatné je stále to, aby názov skutočne odrážal pravú podstatu výskumu.

**2. Jasne uvedený cieľ: Je jasne uvedený cieľ štúdie?** – je veľmi dôležité vedieť, čo chcel človek, ktorý prevádzal štúdiu dokázať. Ak je jasne uvedený cieľ celej práce, jednoducho zistíme vo výsledkoch, čo sa dokázalo/nedokázalo. Pri neurčenom ciele je náročné posúdiť kvalitu práce. Napr. ak porovnáваме dve rôzne zdravotné intervencie, nestačí určiť ako cieľ, ktorá z nich je lepšia, pretože nevieme na základe akých parametrov sú intervencie hodnotené. Je potrebné určiť, či ide o efektivitu, prospešnosť, minimalizáciu nákladov a pod.

**3. Vhodné alternatívy/komparátory: Boli zohľadnené všetky možné alternatívy alebo komparátory?** – počas priebehu analýzy by mali byť brané do úvahy aj iné alternatívy a postupy mimo skúmaného. Navzájom sa môžu porovnávať farmakoterapeutické a nefarmakoterapeutické intervencie, prípadne sa môže nové liečivo porovnávať s už existujúcim, ideálne so štandardom používaným v dennej praxi. Ak neexistuje alternatíva, často sa porovnávajú niektoré postupy voči nič nerobeniu (časté pri cost-benefit analýze, prípadne pri vakcínach a preventívnych opatreniach) alebo placebo.

**4. Opisné alternatívy: Bol opis alternatív dostatočne vyčerpávajúci?** – ak je zvolená alternatíva ku skúmanej intervencii, je nutné do detailov ju popísať. Nestačí uviesť len podrobný rozbor skúmaného postupu, ale je potrebné vedieť dôkladné detaily a nástrahy alternatívy, aby sme vedeli porovnať, či sa napríklad niektoré vedľajšie účinky objavujú pri oboch postupoch. Taktiež nie je vhodné porovnávať terapiu liekom, ktorý má variabilné dávkovanie s liekom, ktorý má presne stanovené dávky.

**5. Určená perspektíva platcu: Bola určená perspektíva platcu?** – určenie, z akej perspektívy je vykonávaná analýza je podstatné, aby sme vedeli, prečo boli brané do úvahy dané náklady. Je zřejmé, že z pohľadu pacienta nebudú podstatné náklady, ktoré vznikajú zdravotníckemu zariadeniu, alebo ktoré platí štát na nemocenských dávkach. Naopak, ak berieme perspektívu platcu, je potrebné brať do úvahy všetky priame aj nepriame náklady, ktoré vznikajú počas prebiehajúcej intervencie.

**6. Typ štúdie: Bol určený typ analýzy vo vykonanej štúdií?** – nie zanedbateľnou položkou v analýze štúdie je jej typ. Vymedzenie typu štúdie zjednodušuje chápanie

výsledkov. Na základe typu štúdie vieme určiť, prečo sa použili na hodnotenie práve konkrétne vybrané výstupy. Navyše, ak celá štúdia obsahuje viacero typov analýz, je potrebné určiť, kedy používame ktorú analýzu a aké výsledky práve interpretujeme.

**7. Zahrnutie nákladov: Boli do štúdie zahrnuté všetky potrebné náklady?** – zahrnutie všetkých náležitých nákladov je potrebné pre objektivitu analýzy. Ako sme už spomínali, podstatné je z koho perspektívy je analýza vykonávaná. Je preto potrebné sumovať všetky náklady, ktoré vznikli. Avšak, v prípade nákladov, ktoré vznikajú počas randomizovaných klinických štúdií, musíme brať ohľad na to, že často sú pri prehliadkach pacientov využívané niektoré postupy, ktoré v bežnej lekárskej praxi využívané nie sú. Napr. pri terapii gastroduodenálneho vredu sa v klinickej štúdiu na overenie výsledkov využíva endoskopia, v bežnej praxi ale lekári využívajú subjektívny názor a symptómy pacientov. Zahrnutie nákladov teda musí byť úplné, ale objektívne.

**8. Relevancia výstupov: Boli na hodnotenie použité vhodné výstupy?** – v nadväznosti na typ štúdie musíme zohľadniť aj význam použitých výstupov v konečnom hodnotení analýzy – či súvisí daný výstup so skúmaným typom intervencie, napr. pri ovplyvňovaní terapie astmy je vhodným výstupom hodnota FEV<sub>1</sub>, alebo pri diabete je vhodné merať hladinu glukózy v krvi. Rovnako musíme dbať o to, aby boli dané výstupy použité vhodne v danom type analýzy. Spomenuté výstupy sú vhodné pre použitie v analýze efektívnosti, avšak nepostačujúce pre analýzu užitočnosti.

**9. Úprava alebo diskontovanie: Bolo potrebné vykonať úpravu či diskontáciu nákladov? Ak áno, bolo to uvedené?** – potreba diskontovania či úpravy nákladov bola popísaná v časti Náklady. V každej práci je nutné zohľadniť dĺžku štúdie a na základe toho upraviť potrebné náklady. Ak vychádzame v štúdiu z údajov z minulosti, je potrebné upraviť (štandardizovať) náklady na ich úroveň v prítomnosti. Naopak, ak vykonávame štúdiu so zreteľom budúcnosti, je potrebné diskontovať náklady v každom roku vhodnou percentuálnou diskontnou sadzbou. Úprava je nutná v štúdiách, ktorých dĺžka trvania presahuje 1 rok.

**10. Rozumné predpoklady: Boli vyslovené predpoklady a boli rozumné?** – štúdie často vyžadujú, aby výskumníci odhadovali náklady a výsledky. Pri odhadovaní sa môže stať, že predpoklady nebudú presné (nebudú odsúhlasené čitateľmi). Kvôli tomu by mali byť informácie získané odhadom zdôraznené, že sú predpokladom. Odhady môžu nastať v cene napr. laboratórnych testov, spolupráce pacientov či diskontnej sadzby. Priame použitie slov odhad či predpoklad v texte napomáha čitateľovi zistiť, že tieto hodnoty neboli merané či overené z oficiálnych zdrojov.

**11. Senzitivita analýzy: Boli vykonané analýzy citlivosti pre dôležité odhady a predpoklady?** – analýza senzitivity umožňuje overiť, ako veľmi by sa odchyľovali výsledky, ak by odhady boli nesprávne. Navyše ceny za jednotlivé postupy sa môžu v budúcnosti meniť. Taktiež je pravdepodobné, že postupy skúmané na špecificky vybranej skupine pacientov sa aplikujú aj na pacientov predtým neskúmaných, čo v konečnom dôsledku skreslí výsledky. Analýzou senzitivity teda dokážeme určiť rozptyl hodnôt.

**12. Určenie obmedzení: Boli stanovené limitácie?** – ako vieme, žiadna štúdia nie je ideálna. Nie vždy sú známe všetky náklady; niekedy chýbajú informácie o pôsobnosti niektorých liekov, pretože boli skúmané na malej kontrolnej skupine. Je na mieste určiť obmedzenia, ktoré sprevádzajú konkrétnu štúdiu, aby čitatelia boli oboznámení o všetkých skutočnostiach.

**13. Primeraná generalizácia: Boli extrapolácie mimo študovanej populácie správne?**

– ak bola štúdia vykonaná na špecificky vybranej populácii, je vhodné porovnať tieto výsledky s celkovou populáciou, alebo extrapolovať tieto výsledky mimo študovanú skupinu.

**14. Nestranný záver: Bol prezentovaný objektívny prehľad výsledkov?** – na záver je dôležité držať sa zistených poznatkov. Opísať výsledky štúdie objektívne, bez vkladania subjektívnych záverov. Napríklad niektoré farmaceutické spoločnosti môžu pri výskumoch zámerne prezentovať, že ich produkt je efektívnejší ako ostatné, aj keď to tak byť nemusí, pretože by sa tým zvýšil ich profit [1].

## 4. COI

Analýza nákladov choroby (cost of illness) je základnou metódou farmakoeconomiky, ktorá meria ekonomickú záťaž chorôb na spoločnosť. Zvykne sa nazývať aj záťaž choroby (BOI - burden of illness). Analýzy COI sú používané za účelom tvorby politiky – pridelovania zdrojov v zdravotníctve na liečbu a prevenciu. Taktiež sa táto analýza používa ako východiskový výskum, vďaka ktorému by sme mohli určiť potenciálny prínos nových liečebných postupov. Existujú dva prístupy, ktorými je COI vykonávaná. Je to buď postup založený na prevalencii alebo na incidencii [3].

V štúdiách založených na prevalencii sa všetky náklady odhadujú na populáciu pacientov v danej geografickej oblasti za dané časové obdobie, zvyčajne za jeden rok. Takéto štúdie sú pre tvorcov zdravotnej politiky užitočné v časoch prijímania rozhodnutia o rozpočte. Štúdia by napríklad mohla odhadnúť sumu, ktorú daná krajina každoročne vynaloží na starostlivosť o pacientov s Alzheimerovou chorobou. Keďže dnes ľudia žijú dlhšie ako v minulosti, počet pacientov s Alzheimerovou chorobou sa zvyšuje; štúdia o prevalencii Alzheimerovej choroby potom môže pomôcť pri plánovaní budúceho dopytu a nákladov. Ak sú k dispozícii analýzy z minulých rokov, môžu sa vypočítať zmeny v nákladoch v priebehu času a môžu pomôcť predpovedať budúce trendy.

Štúdie o nákladoch ochorenia poukazujú na to, ako sú využívané zdroje a kde sa vyskytujú veľké výdavky. Analýza nákladov na chorobu pomáha pracovníkom ministerstva zdravotníctva získať prehľad o tom, ako sú používané zdroje zdravotnej starostlivosti v krajine. Ak je v rôznych krajinách používaná rovnaká metodika, a zároveň majú krajiny podobné ekonomické podmienky, môžu sa tieto štúdie navzájom porovnať. Takéto porovnanie však nie sú vždy jednoduché. Pre porovnanie štúdií musíme zohľadniť vplyv nákladov na rozdiely v stratégiách riadenia, využívanie zdrojov, jednotkové náklady, platobné mechanizmy a dokonca aj charakteristiku vzorky pacientov zaradených do štúdií. Výsledky z jednej krajiny sa preto zriedka uplatňujú v iných krajinách.

V štúdiách založených na incidencii sa odhadujú celoživotné náklady pacienta s ochorením – od diagnózy až po liečbu alebo pri chronických ochoreniach od diagnózy až po smrť. Napríklad pre Alzheimerovu chorobu štúdie incidencie môžu identifikovať náklady na ošetrovateľskú starostlivosť, ktorým sa môžeme vyhnúť liečbou, ktorá zabraňuje strate duševnej kapacity. Incidenčné štúdie chronických ochorení, ktoré trvajú desaťročia, sa vykonávajú ťažšie ako štúdie terminálnych ochorení, pri ktorých je možné vyrátať náklady späť po smrti. Štúdie chronických ochorení sa často obmedzujú na preskúmanie nákladov za prípad v určenom období za účelom zistiť, aké stratégie liečby prevažujú a čo tvorí náklady. Tento prístup zohľadňuje progresiu ochorenia pacientov a pravdepodobnosť ich prežitia [4].

### 4.1. Prístupy k nákladom

Údaje týkajúce sa nákladových štúdií ochorenia možno identifikovať z rôznych zdrojov: národné štatistiky zdravotnej starostlivosti, registre pacientov, kohortové štúdie, databázy poisťovní, schémy pacientov alebo od samotných pacientov. V závislosti od dostupnosti údajov a úrovne podrobností potrebných na zodpovedanie študovanej otázky sa štúdie vykonávajú buď „zhora nadol“ alebo „zdola nahor“ (top-down/bottom-up).

V štúdiách zhora nadol (top-down) sa štatistické databázy a registre používajú na odhad nákladov v danej prevalenčnej vzorke, pričom poskytujú súhrnné údaje na regionálnej alebo národnej úrovni. Problém s týmto prístupom spočíva v tom, že vo väčšine krajín nie sú z týchto zdrojov k dispozícii niektoré náklady, a preto celkové náklady budú podceňované. Databázy môžu byť navyše neúplné alebo môžu obsahovať zbytočné položky.

V štúdiách zdola nahor sa náklady zhromažďujú priamo od vzorky pacientov, buď retrospektívne pomocou grafov pacientov a dotazníkov, alebo prospektívne sledovaním vzorky po určitú dobu. Výsledky vzorky sú potom extrapolované pomocou údajov o prevalencii na odhad nákladov na regionálnej alebo národnej úrovni. Problémom pri tomto prístupe je zabezpečiť, aby vzorka bola nezaujatá a reprezentatívna pre celkovú populáciu pacientov [4].

V mnohých štúdiách sa používa metóda mikrocostingu. Priame náklady zahrnuté v tejto metóde zvyčajne zahŕňajú mimoriadne výdavky, ktoré nie sú hradené poisťovňou a spoluúčasti za lieky na predpis, návštevách kliník, ktoré sú určené z databáz poistných nárokov, ako aj z obvyklých položiek s priamymi nákladmi, ktoré boli vopred stanovené.

Stručne povedané, COI kladie základy, na ktorých sa pripravujú rôzne typy analýz, ktoré sa používajú pri prijímaní rozhodnutí o pridelovaní zdrojov zdravotnej starostlivosti. Keďže nepriame náklady, t. j. produktivita, často predstavujú podstatnú časť záťaže, mali by sa hodnotiť ako súčasť výpočtu COI, vždy keď je to možné [3].

## 5. CMA

### 5.1. Charakteristika analýzy

Ako je už naznačené v prvej časti, analýza minimalizácie nákladov (CMA) porovnáva náklady dvoch rôznych intervencií, u ktorých sa predpokladá, že majú rovnaké výstupy/účinky. Vďaka porovnaniu dvoch rovnocenných postupov môžeme dosiahnuť zníženie nákladov pri zachovaní rovnakej účinnosti. Najčastejšie použitie tejto analýzy je v oblasti generík, pri liečivách v rôznej liekovej forme, prípadne tzv. me-too drugs, ktoré majú rovnaký mechanizmus účinku a len zanedbateľné rozdiely vo výstupoch (alebo NÚ).

Existujú dohady o používaní pojmu CMA, pretože niektorí analytici tvrdia, že ak výstupy nie sú merané, považuje sa daný postup za parciálnu ekonomickú analýzu pod pojmom **cost analysis**, a nie za plnohodnotnú farmakoekonomickú analýzu. Avšak, ak by sme merali náklady aj výstupy a navzájom ich porovnávali, už by sme nehovorili o analýze minimalizácie nákladov, ale o analýze efektivity nákladov.

Táto analýza teda nie je veľmi často využívaná, resp. nie je možné evidovať veľký počet publikovaných prác, v ktorých dominuje CMA. Podstatným dôvodom je zrejme to, že firmy nepovažujú za potrebné publikovať prácu o tom, že vytvorili nový produkt, ktorý nemá vyššiu účinnosť, ale je ekvivalentom k už používanému produktu [1].

### 5.2. Praktické použitie CMA

Primeranosť akejkoľvek ekonomickej metodológie závisí od povahy a kvality základných klinických dôkazov, pričom hodnotenia založené na nevhodných alebo nekvalitných klinických údajoch neposkytujú spoľahlivý základ pre rozhodovanie o zdravotnej starostlivosti. Presnosť klinických údajov je obzvlášť dôležitá v prípade CMA, v ktorej podmienkou pre akceptovanie zdravotných výhod dvoch ekvivalentných konkurenčných možností, je preferovanie najlacnejšej možnosti. Možno v dôsledku tejto zdanlivej jednoduchosti sa predtým venovalo málo pozornosti teoretickým a praktickým metódam, ktoré sa popisovali vhodnosťou voľby tejto metodológie.

Na podporu ekonomických analýz môžeme použiť rôzne zdroje klinických dôkazov. V súčasnosti je za zlatý štandard považovaná randomizovaná klinická skúška (RCT). Tým, že nevieme vopred určiť, ako dopadnú klinické skúšky, nemôžeme plánovať priebeh CMA súbežne s RCT, pretože nemáme istotu, že výsledky porovnávaných zdravotných intervencií budú ekvivalentné. Až po potvrdení ekvivalentnosti je možné prijať CMA za vhodnú metodiku pre farmakoekonomické skúmanie intervencie.

O CMA sa často hovorí, že má „slabý vzťah“ s metódami zdravotnej ekonomiky. Jej zjavnou jednoduchosťou sa stáva, že nie je považovaná za súčasť teoreticky prísnejších ekonomických metódik v zdravotníctve. Je však potrebné uznať, že teoretické základy CMA sú rovnako prísne ako pri iných ekonomických hodnoteniach. Zvyčajným postupom je, aby analytik jednoducho predpokladal, že výhody novej zdravotníckej technológie sú rovnocenné s existujúcou terapiou „zlatého štandardu“ bez toho, aby mal dostatočné dôkazy na odôvodnenie takéhoto výroku. Napríklad tým, že sa predpokladá rovnaký účinok pre podobné typy liečiv (každé liečivo v triede s ekvivalentnými výsledkami), je možné založiť následnú



analýzu len na porovnaní nákladov – čo je atraktívne v prípade, že zavádzate lacnejší, ale menej efektívny liek.

Metódy, ktoré sa v súčasnosti používajú na overenie rovnocennosti výsledkov v CMA, sa preto zdajú byť v podstate chybné a poukazujú na naliehavú potrebu zlepšiť teoretickú prísnosť, ktorá je základom tohto aspektu CMA na to, aby sa brala vážne ako metóda ekonomického hodnotenia. Súčasný náhodný prístup vedie k situácii, v ktorej je CMA typicky opísaná v učebniciach zdravotnej ekonomiky ako forma ekonomického hodnotenia, kde je rozhodnutie založené výlučne na nákladoch.

Táto interpretácia ignoruje extrémnu prísnosť, ktorá by sa mala vyžadovať na zabezpečenie rovnocennosti prínosov pre zdravie pred rozhodnutím o vhodnosti používania CMA ako ekonomickej metodológie. Kritické rozhodnutie sa týka skutočnosti, že CMA bola definovaná ako vhodná metodológia. Základom tohto rozhodnutia je podrobná analýza klinických údajov, ktoré presvedčia analytika, že porovnávané intervencie vedú k ekvivalentným zdravotným výsledkom. Iba za týchto prísne kontrolovaných okolností je legitímne, aby sa CMA sústredila na náklady. Z tohto dôvodu je najdôležitejším prvkom pre rozhodnutie používať CMA ako ekonomickú metodológiu, určenie terapeutickú ekvivalencie konkurenčných intervencií. V praxi teda rozsah, v akom CMA predstavuje vhodnú metodologickú štruktúru, je úplne určený výkladom, ktorý možno vystavať na dostupných klinických dôkazoch [3].

### 5.3. Čo je to terapeutická rovnocennosť?

Rozsah, v akom sú alternatívne technológie v oblasti zdravotnej starostlivosti dostatočne podobné na odôvodnenie použitia CMA, je oblasťou teoretickej neurčitosti. Je teda stále otvorená pre subjektívnu interpretáciu, pričom väčšina publikovaných CMA sa zdá byť založená skôr na predpokladoch ako na dôkazoch klinickej ekvivalencie. Táto nadradenosť úvahy nad skúsenosťami môže spôsobiť zavádzajúce odporúčania pre pridelovanie zdrojov zdravotnej starostlivosti. Vzhľadom na túto skutočnosť je možno prekvapujúce, že presná povaha dôkazovej základne potrebnej na podporu terapeutickú rovnocennosti, a teda vhodnosť CMA ako ekonomickej metodológie, nebola predmetom intenzívnejšej kontroly. CMA sú často založené na výsledkoch klinických štúdií, ktoré sa pokúsili, ale nedokázali identifikovať nadradenosť nového lieku v porovnaní s existujúcou terapiou „zlatým štandardom“. K tomu dochádza napriek skutočnosti, že neschopnosť zdravotného zásahu preukázať superioritu v skúške superiority (ST) v žiadnom prípade neznamená klinickú ekvivalenciu. Nedávne pokroky v koncepcii klinických štúdií uľahčili priame porovnanie klinickej ekvivalencie významným spôsobom, a to rozvojom štúdií non-inferiority (NI), ktoré umožňujú priamo riešiť túto otázku. Alternatívne, ak je skúška pôvodne navrhnutá ako ST, ale táto superiorita zostáva nedôverná, analýza môže byť vo vhodných prípadoch premenená zo skúšky superiority na skúšku non-inferiority. Použitie takýchto zlepšení v skúšobnej koncepcii by malo CMA umožniť, aby boli efektívnejšie zamerané spôsobom, ktorý zabezpečí, že sa vykonajú iba za vhodných okolností s použitím prísnych zdrojov dôkazov. Týmto spôsobom budú akceptované len CMA, ktoré spĺňajú minimálne normy týkajúce sa klinickej ekvivalencie. CMA, ktoré nespĺňajú spomínané kritériá, budú zamietnuté. Opísaný prístup by umožnil zdravotnej ekonomike získať väčšiu dôveryhodnosť, ak sa použije táto potenciálne hodnotná ekonomická metodika [3].

#### 5.4. Optimalizácia dôkazov z klinických štúdií

Pre prijatie metodiky CMA je rozhodujúca klinická ekvivalencia, preto musíme dbať na jej požiadavky. Ak splníme potrebné požiadavky, môže byť CMA spoľahlivým základom rozhodovania v zdravotnej starostlivosti. Často dochádza k prijatiu nevhodného návrhu klinickej štúdie, prípadne nesprávneho prekladu, čo má svoje dôsledky.

Porovnávanie zlatého štandardu s novou intervenciou je charakteristické pre RCT. RCT môžu byť štruktúrované tak, aby hodnotili ST, terapeutickú ekvivalenciu (ET) alebo terapeutickú NI. Rozdiely v používaní metodiky CMA spôsobujú ciele v jednotlivých návrhoch projektov (ST, ET, NI). Najlepším prípadom, kedy je CMA podporená pre využívanie je, ak ET preukáže ekvivalenciu dvoch intervencií. Existujú aj „šedé oblasti“, ktoré naznačujú terapeutickú ekvivalenciu, ale je potrebné dôkladnejšie analytické posúdenie [3].

#### 5.5. Zdroje klinických dôkazov

##### 5.5.1. Skúšky superiority (ST)

Od návrhu RCT závisí rozsah, v akom sa klinické dôkazy môžu použiť pre oznámenie o CMA. ST sú špeciálne navrhnuté tak, aby preukázali rozdiel v prínosoch pre zdravie medzi dvoma technológiami zdravotnej starostlivosti. Primárnym cieľom výskumu je zvyčajne určiť, či je experimentálny zásah efektívnejší ako zavedená liečba so zlatým štandardom. Ak chceme zistiť, či existuje rozdiel medzi dvoma zdravotnými intervenciami, musíme začať s hypotézou, že intervenciou X dosiahneme rovnaké výsledky ako intervenciou Y. Dôkaz pravdepodobnosti efektu odhaduje ST vtedy, keď je pravdivá nulová hypotéza s použitím štatistického testu (p-hodnota). Čím je veľkosť p-hodnoty menšia, tým pravdepodobnejšie je, že nulová hypotéza je falošná a že existuje rozdiel medzi zdravotnými prínosmi spôsobenými liečbou. Hodnoty P teda môžu štatisticky identifikovať, či je účinok pravdepodobný pomocou informácie o pravdepodobnosti nesprávneho záveru daného pozorovaného účinku, ale nepovedia nič o veľkosti účinku alebo jeho klinickom význame [3].

Neprimeranosť použitia hodnôt p na interpretáciu výsledkov klinických štúdií, ktoré sú získané z ST, zdôraznili Newby a Hill (2003). Zároveň odporúčajú používanie intervalov a osobného úsudku pri určovaní klinickej ekvivalencie pred prijatím alebo zamietnutím žiadosti o rovnocennosť. Podľa nich, ak ST nevyklučuje rozdiely, mali by sme predpokladať, že intervencie nie sú rovnaké [5].

Motivácia na preorientovanie analýzy k podpore obmedzenejších nárokov na klinickú ekvivalenciu dochádza pri nedosiahnutí pôvodného cieľa ST. ST sú navrhnuté tak, aby odmietli nulovú hypotézu v prospech alternatívnej hypotézy, čím sa dokáže, že existuje rozdiel. Teda nie je možné preukázať pravdivosť nulovej hypotézy, pretože v ST je cieľom dokázať, že rozdiel medzi intervenciami je pravdepodobný.

Často sa stáva, že v CMA sú neúspešné skúšky ST interpretované tak, že porovnávané zdravotnícke intervencie sú ekvivalentné. Tieto metodologické nedostatky môžu vo finálnom dôsledku viesť až k poškodeniu pacientov. Napriek tomu, ak je ST vhodne naplánovaná, je možné v jednej štúdií zmeniť zameranie zo superiority na non-inferioritu. Neúspešné ST, ktoré sú dobre navrhnuté a majú primeranú veľkosť vzorky, by sa mohli potenciálne použiť na poskytnutie dôkazov o ekvivalencii postupu v použití CMA [3].

## 5.5.2. Skúšky ekvivalencie (ET)

### 5.5.2.1. Charakteristiky skúšok ekvivalencie

Účelom ET je preukázať, že účinok novej liečby nie je horší ako účinok súčasnej liečby o viac ako stanovené rozpätie ekvivalencie. Cieľom ET je vylúčiť významné klinické rozdiely, a to priamym zhodnotením miery, do akej majú dve intervencie v oblasti zdravotnej starostlivosti rovnaké terapeutické účinky. CMA by sa preto mala používať len vtedy, ak sa dôkaz o ekvivalencii získal z ET. Preto nie je vhodné, aby sa na preukázanie ekvivalencie používali výsledky neúspešnej ST.

Štúdia ekvivalencie môže vykazovať klinickú ekvivalenciu v primárnych výsledkoch, avšak kontrola sekundárnych výsledkov môže odhaliť rozdiely v bezpečnosti, nákladoch a pod. Z toho dôvodu by sa nemalo spoliehať na jedinú klinickú mieru účinnosti. Je ideálne, ak sa klinická ekvivalencia určí pre rozsah zdravotných výsledkov. Navyše je potrebné mať na pamäti, že nikdy nie je 100% istota ekvivalencie a nikdy nemôžeme vylúčiť malý rozdiel pri dvoch postupoch liečby. Aj pri hodnotení jediného liečiva dochádza k rozdielom, preto nemôžeme jednoznačne tvrdiť, že dve zdravotné technológie zdravotnej starostlivosti sú klinicky ekvivalentné. Takže aj keď výsledky ET nevykazujú rozdiel, môže to byť náznak, že skutočný rozdiel existuje mimo určených pravdepodobností.

Aj pri preukázaní klinickej ekvivalencie kvalitnou ET, je potrebné zaistiť ešte 2 podmienky:

1. primárny zdravotný výstup musí zahŕňať hlavné prínosy liečby, ktoré sa porovnávajú,
2. akékoľvek rozdiely v ostatných výsledkoch v oblasti zdravia, napr. sekundárne zdravotné výsledky, musia byť dostatočne malé, aby nedosiahli klinický význam.

V prípade, že nevieme tieto podmienky potvrdiť, nie je vhodné vykonať CMA, napriek dostupnosti ekvivalencie v ET.

### 5.5.2.2. Rozsah ekvivalentnosti alebo krajná hranica

Rozhodujúcim krokom pri navrhovaní ET je definícia klinickej ekvivalencie. Hranica ekvivalencie sa pokúša začleniť celý rozsah hodnôt, ktoré predstavujú nepodstatné klinické rozdiely v liečbe a musia byť stanovené pred klinickým pokusom. Rozsah ekvivalentnosti preto zahŕňa najväčší rozdiel medzi liečbami, ktoré sú klinicky prijateľné. Kvôli tomu je prvým krokom v každom ET definovanie najmenej neprijateľnej hodnoty klinického výsledku (superiorita alebo non-inferiorita).

To znamená, že ak liečba A prekročí niektorú z hraníc v klinickom výsledku, nemôže sa považovať za ekvivalentnú s porovnávanou liečbou B. Klinická ekvivalencia nastáva, ak 95% výsledkov leží medzi stanovenými hranicami (v rozsahu klinickej ekvivalencie). Rôzne klinické situácie si vyžadujú rôzne rozpätie klinickej ekvivalencie. Ak by bol rozsah ekvivalencie príliš široký, dve rozdielne terapie by sa mohli javiť ako ekvivalentné, naopak príliš úzky rozsah môže spôsobiť, že podobné terapie by vykazovali veľké rozdiely. Je dôležité, aby dobrý klinický posudok bol spojený so spoľahlivým klinickým a štatistickým uvažovaním, aby sa zabezpečilo, že zvolené rozpätie bude klinicky relevantné a štatisticky uskutočniteľné.

Negatívny výsledok štúdie z ET môže mať 2 formy. Výsledky liečby môžu byť čiastočne v určenom rozsahu ekvivalencie alebo môžu ležať úplne mimo stanoveného

rozsahu. To vedie k záveru, že pravdepodobnosť rozdielu medzi dvoma spôsobmi liečby nebola odmietnutá [3].

### 5.5.3. Skúšky non-inferiority (NI)

#### 5.5.3.1. Charakteristika skúšky non-inferiority

Dôvodom štúdie NI je preukázať, že nová technológia zdravotnej starostlivosti nie je horšia, ako súčasná technológia zdravotnej starostlivosti, vopred stanovenou klinickou hranicou. Tento typ skúšok je užitočný, ak klinický problém súvisí s rozsahom, v akom je nová technológia zdravotnej starostlivosti taká dobrá, ako súčasná terapia. Analýza NI sa zameriava jednosmerne, a to tak, že nová liečba nie je horšia o viac ako je určená miera inferiority.

Aby sa zabezpečila dôkladná interpretácia výsledkov skúšok, niektorí analytici požadujú, aby sa vykonávala analýza podľa protokolu (PA) a zámeru liečby (ITT). Len vtedy, ak oba typy analýz podporujú hypotézu, mala by sa nárokovať analýza inferiority. Z tohto dôvodu je ešte stále otvorená diskusia o rozsahu a povahe dôkazov o inferiorite, ktoré sú nevyhnutné na poskytnutie prijateľnej platformy, na ktorej sa zakladá CMA.

#### 5.5.3.2. Rozsah alebo rozpätie non-inferiority

Rozsah inferiority by sa mal určiť vo vzťahu k minimálne dôležitému klinickému účinku. Prijateľné rozpätie inferiority závisí od definovania rozdielu, ktorý bol predtým identifikovaný ako klinicky nevýznamný. Za týmto účelom musia byť splnené dve dodatočné podmienky:

1. najmenší očakávaný účinok aktívnej kontroly nad placebom musí presiahnuť túto hranicu, aby sa zabezpečilo, že sa nedá zaviesť žiadna škodlivá liečba.
2. rozdiel nesmie byť väčší ako rozdiel medzi zavedenými terapiami posudzovanými z klinického hľadiska.

V prípade NI je demonštrovaná inferiorita, keď výsledky liečebného postupu ležia úplne vpravo od dolnej hranice. Inferiorita nie je preukázaná, ak výsledky ležia vľavo od rozpätia inferiority [3].

### 5.6. Štatistický verus klinický význam

Jedným z nedostatkov štatistických analýz vykonaných v kontexte ST je, že štatistická významnosť sa môže líšiť od klinického významu. Premenné, ktoré sú označené ako vykazujúce štatisticky významné rozdiely, môžu byť úplne nevýznamné z klinického hľadiska, zatiaľ čo klinicky zásadné rozdiely zostávajú kľúčové aj v prípade, že nedosiahnu štatistickú významnosť. Na rozdiel od ET a NI, kde je štatistický a klinický význam neoddeliteľne prepojený prostredníctvom stanovenia hraníc ekvivalencie a non-inferiority [3].

### 5.7. Ekvivalencia v jednom alebo viacerých výsledkoch?

V každom klinickom skúšaní je potrebné identifikovať primárny zdravotný výsledok, ktorý je spoločný pre konkurenčné/alternatívne intervencie. Primárne výsledky v oblasti zdravia musia byť dominantným výsledkom z pohľadu pacientov aj lekárov a zachytávať klinicky významné prínosy konkurenčných liečebných postupov. V opačnom prípade tvrdenia

o klinickej ekvivalencii nie sú postačujúce na podporu používania CMA, hoci pochádzajú z ET.

Rozhodujúcim faktorom je zabezpečiť, aby výber zdravotných výsledkov používaných na stanovenie klinickej ekvivalencie bol klinicky významný pre pacienta [3].

### **5.8. Efektívne sledovanie používania CMA**

Súčasnú používanie dôkazov RCT na podporu vyhlásení o klinickej ekvivalencii je nedostatočné. V budúcnosti sú potrebné jasné a vhodné rozhodnutia, aby sa zabezpečilo, že charakteristickým znakom budúcich CMA bude jednoznačný dôkaz klinickej ekvivalencie. Pre rozhodovanie v oblasti zdravotnej starostlivosti by bolo zavádzajúce používať chybné analýzy. Určiť okolnosti, za ktorých je nevhodné používať CMA, je jednoduché. Naopak určiť okolnosti, za ktorých je vhodné a potrebné použiť CMA, je zložité. Vhodnosť použitia CMA sa musí posúdiť vo svetle všetkých klinických dôkazov, ktoré podporujú alebo vyvracajú hypotézu o terapeuticknej ekvivalencii medzi dvoma konkurenčnými intervenciami.

Po prvé, klinické dôkazy z dobre navrhnutého ET predstavujú zlatý štandard pri podpore tvrdení o klinickej ekvivalencii na podporu používania CMA. Avšak aj vtedy, keď sú dostupné údaje z ET, je stále dôležité zvážiť, do akej miery primárny zdravotný výsledok zachytáva výhody vyplývajúce z porovnávaných liečebných postupov. Ak sú iné výhody klinicky významné pre pacientov a lekárov, môže sa vyžadovať dodatočné porovnanie klinickej ekvivalencie.

Po druhé, neschopnosť preukázať klinickú superioritu by sa nemala interpretovať ako poskytnutie dôkazov o klinickej ekvivalencii. Skúšobné údaje sa môžu opätovne analyzovať s cieľom posúdiť klinickú ekvivalenciu, ale takáto opätovná interpretácia súboru údajov si vyžaduje ďalšiu analýzu. Najmä v protokole o klinických skúškach by sa malo ustanoviť vyhlásenie o non-inferiorite, ktoré by zabezpečilo, že cenné informácie sa môžu odvodiť aj vtedy, ak sa nepreukázala superiorita.

Po tretie, miera, do akej sa údaje z NI môžu použiť na obhájenie CMA, v súčasnosti podlieha veľkej neistote.

Nakoniec, ak sú CMA založené na platných tvrdeniach o klinickej ekvivalencii odvodených z vhodných zdrojov dôkazov RCT, predstavuje CMA vhodnú a silnú metódu ekonomického hodnotenia. Je však dôležité, aby pri interpretácii CMA rozhodovací orgán posúdil kvalitu a kvantitu dôkazov na podporu terapeuticknej ekvivalencie, čím potvrdí alebo vyvráti oprávnenosť použitia CMA [3].

### **5.9. Záver**

Metóda minimalizácie nákladov bola vždy používaná náhodnejším spôsobom ako iné farmakoekonomické metódy. Je nevyhnutné, aby sa zabezpečilo, že do súboru nástrojov zdravotného ekonóma, budú zahrnuté len postupy, ktoré sú robustné a spoľahlivé. Zdravotní ekonómovia a politici musia mať jasno v tom, čo sa myslí pojmom klinická ekvivalencia, a uznať, že nie je možné dosiahnuť 100% ekvivalenciu medzi dvoma porovnávanými intervenciami. V konečnom dôsledku je na zdravotnom ekonómovi, aby obhájil používanie CMA tak, ako je na rozhodovacom orgáne, aby posúdil, do akej miery by získané výsledky mali mať vplyv pri rozhodovaní [3].

## 6. CEA

### 6.1. Charakteristika analýzy

Analýza efektívnosti nákladov (CEA) porovnáva náklady dvoch alebo viacerých intervencií (v peňažných jednotkách) a ich výstupy (v naturálnych jednotkách). Na základe tohto hodnotenia vieme určiť, ktorý z postupov je efektívnejší a má vyššiu pridanú hodnotu pre pacienta. Podmienkou použitia tohto typu analýzy je, aby boli výstupy dvoch intervencií merané v rovnakých klinických jednotkách. To je zároveň aj výhodou CEA, keďže množstvo postupov sa hodnotí práve na základe zlepšenia či zhoršenia týchto klinických jednotiek, čo nám dáva možnosť širokého uplatnenia CEA v zdravotníctve. Značným nedostatkom je porovnávanie nákladov a výstupov jednej klinickej jednotky, čím môžeme zistiť, že istý postup je skutočne efektívnejší, ale neberie ohľad na možné vedľajšie účinky. Teda môžeme použiť efektívnejší postup, ktorý predĺži pacientovi život, no jeho kvalita života bude značne znížená v dôsledku nežiaducich účinkov [1].

### 6.2. Spôsoby prezentácie výsledkov CEA

#### 6.2.1. Matematické vyjadrenia (číselné)

Možnosti prezentovania výsledkov CEA sú viaceré. Prvou z možností je použiť prezentáciu výsledkov bez použitia pomeru. Tento postup je známy ako analýza dôsledkov nákladov (CCA). Inými slovami odprezentujeme náklady a výsledky intervencií a porovnáme ich medzi sebou. Ďalšou možnosťou prezentácie výsledkov je použiť koeficient priemerných nákladov (average cost-effectiveness ratio - CER). Využiť môžeme príklad v hodnotení dní bez príznakov (symptom-free days - SFDs). Podielom nákladov a SFDs získame koeficient pre každú z hodnotených intervencií, resp. získame informáciu, aké sú náklady na 1 deň bez príznakov. Tretím typom ako prezentovať výsledok hodnotenia je koeficient prírastkového pomeru nákladovej efektivity (incremental cost-effectiveness ratio - ICER). Tento typ je veľmi častý, pretože dáva najzreteľnejší pohľad na výsledky a zároveň porovnáva priamo dva postupy. ICER dáva do pomeru rozdiel nákladov ( $\text{cost A} - \text{cost B}$ ) a výstupov ( $\text{outcome A} - \text{outcome B}$ ) dvoch postupov. Ak je výsledok záporný, znamená to, že terapia A je účinnejšia a zároveň lacnejšia, čiže bude dominovať nad terapiou B; alebo naopak. Ak je jedna z alternatív efektívnejšia, ale aj drahšia, ICER sa použije na určenie rozsahu zvýšených nákladov na každú jednotku zdravia. Tabuľka č. 2 ukazuje prehľad spomínaných 3 variant prezentácie výsledkov (hodnoty sú vymyslené) [1].

Tabuľka 2. Prehľad možností prezentácie výsledkov CEA

	Postup A	Postup B	Postup C
<b>Metóda 1: Cost-consequence analysis</b>			
Náklady	700 € na rok	250 € na rok	440 € na rok
Výstupy			
SFDs	120	210	260
% vyliečených	45	65	80
<b>Metóda 2: Average cost-effectiveness ratio</b>			
	700 €/120 = 5,8 € za SFD	250 €/210 = 1,2 € za SFD	440 €/260 = 1,7 € za SFD
	700 €/0,45 = 1 555,6 € za vyliečenie	250 €/0,65 = 384,6 € za vyliečenie	440 €/0,80 = 550 € za vyliečenie
<b>Metóda 3: Incremental cost-effectiveness ratio</b>			
	B porovnané s A = dominantné v oboch prípadoch SFD aj% vyliečených		
	C porovnané s A = dominantné v oboch prípadoch SFD aj% vyliečených		
	C porovnané s B = $(440 \text{ €} - 250 \text{ €}) / (260 - 210 \text{ SFDs}) = 3,8 \text{ €}$ viac na každý 1 SFD		
	C porovnané s B = $(440 \text{ €} - 250 \text{ €}) / (0,8 - 0,65) = 1 266,7 \text{ €}$ viac na každého vyliečeného		

### 6.2.2. Grafické vyjadrenie

Na ilustráciu nákladovej efektivity môžeme použiť aj jednoduchú tabuľku (tabuľka č. 3). Na zaradenie jednotlivých alternatív do buniek nám postačí rozdelenie tabuľky na časti menej nákladné, rovnako nákladné a viac nákladné v stĺpcoch a menej efektívne, rovnako efektívne a viac efektívne v riadkoch. Tabuľka sa rozdelí na 3 časti, kedy tmavá časť naznačuje, že postup zaradený v tomto sektore má nižšiu cenu alebo vyššiu efektivitu alebo má obe tieto vlastnosti, a teda je dominantný. Svetlejšia časť naznačuje, že postup zaradený do jednej z 3 buniek je buď nákladovo drahší, alebo má nižšiu efektivitu, prípadne je nákladnejší a menej efektívny zároveň – je nevýhodný. Posledná časť je nezafarbená a je buď menej efektívna a má nižšie náklady (potrebné ICER), je rovnako efektívna a nákladová (na vlastnom uvážení), alebo nákladnejšia a má vyššiu efektivitu (potrebné ICER) ako porovnávaná alternatíva. Podľa zistených výstupov môžeme zaradiť jednotlivé postupy do svojich buniek a jednoducho tak určiť, ktorá alternatíva je výhodnejšia.

Tabuľka 3. Ilustrácia nákladovej efektivity v tabuľke

COST-EFFECTIVENESS	Menej nákladné	Rovnako nákladné	Viac nákladné
Menej efektívne	A Potrebné ICER	B Neefektívne	C Neefektívne
Rovnako efektívne	D Efektívne	E Na vlastnom uvážení	F Neefektívne
Viac efektívne	G Efektívne	H Efektívne	I Potrebné ICER

Ak by sme na našom príklade porovnávali alternatívu B a A, alebo alternatívu C a A, v oboch prípadoch by boli nové alternatívy efektívnejšie. Padli by teda do bunky G. Ak by sme ale porovnávali alternatívu C a B, padli by do bunky I a museli by sme zvážiť podľa ICER, či zvýšené náklady sú adekvátne k pridanej hodnote.

V literatúre môžeme často objaviť aj grafické zobrazenie analýzy efektívnosti nákladov. Na zobrazenie sa používa súradnicová os x a y. Ich stred naznačuje bod 0, ktorý zároveň reprezentuje postup, oproti ktorému porovnávame nový. Os x je hranicou nákladovosti, nad osou je všetko, čo má rozdiel nákladov väčší ako 0 a čo je pod touto osou, má náklady menšie ako 0. Os y je hranicou efektívnosti, to čo je napravo, má rozdiel efektivity väčší ako 0 a čo je naľavo, má rozdiel menší ako 0. Osi x a y nám teda vytvorili štyri kvadranty, do ktorých môžu spadať jednotlivé hodnotené postupy. Kvadrant I je zastúpený najčastejšie, a podobne ako kvadrant III si vyžaduje zhodnotenie ICER s porovnanou alternatívou. Kvadrant II je najideálnejšia možnosť a ak spadá niektorý postup do tohto kvadrantu, je dominantný a teda efektívnejší ako postup, voči ktorému je porovnávaný. Posledný variant je, ak by hodnotená alternatíva spadala do kvadrantu IV, znamenalo by to, že je neefektívna, teda má nižšiu účinnosť a vyššie náklady.



Obrázok 1. Grafické zobrazenie analýzy efektívnosti nákladov

Ak by sme chceli presnejšie zhodnotiť efektívnosť postupu v kvadrantoch I a III, museli by sme spraviť ešte jednu priamku, ktorá by prechádzala presne stredom oboch kvadrantov. Na základe tejto priamky vieme určiť, že to, čo sa približuje viac ku kvadrantu II, je o niečo efektívnejšie ako to, čo sa približuje ku kvadrantu IV. Avšak je to len predpoklad, skutočné posúdenie závisí od viacerých faktorov, napr. ochotou platiť [1].

### 6.2.3. Incremental net benefit – čistý peňažný úžitok

Alternatívou k hodnoteniu pomocou ICER je tzv. čistý peňažný úžitok (net monetary benefit – NMB častejšie používaný ako incremental net benefit – INB). Nie vždy je však hodnotenie pomocou ICER jednoznačné, INB nám ponúka možnosť, ako to napraviť. Nakoľko INB zohľadňuje do istej miery aj pacientovu ochotu platiť, je výsledok dôveryhodnejší. Výpočet INB je podobný ako ICER a vyjadruje ho rovnica:

$$INB = (\lambda \times \Delta \text{Efektívnosti}) - \Delta \text{Nákladov}$$

kde  $\lambda$  reprezentuje maximálnu akceptovanú cenu, ktorú je pacient ochotný zaplatiť. Ak je výsledné číslo záporné, potom je postup nákladovo neefektívny, ak je kladné, postup je nákladovo efektívny. Je to podobné, ako hodnotenie nákladovej prospešnosti (CBA) [1].



### 6.3. Efficacy vs. effectiveness, alebo účinnosť vs. účinnosť

Množstvo farmakoekonomických štúdií používa ako zdroj svojej analýzy randomizované klinické štúdie. Pomocou nich sa získava informácia o účinnosti daného liečiva/postupu, tzv. cost-efficacy analysis. Inak povedané, zisťujeme, či dané liečivo/postup môže fungovať. Takto by sme mohli definovať slovo efficacy – v preklade účinnosť. V skutočnom svete ale liečivo bude podávané širšej skupine ľudí, nie len špecificky vybraným osobám. Preto sa aj farmakoekonomika zaoberá skôr pojmom effectiveness – efektívnosťou, a v podstate zisťuje, ako liečivo funguje v reálnom svete. Ak je teda ako zdroj analýzy použitá klinická štúdia, je potrebné vziať do úvahy náklady na túto štúdiu (zvýšené návštevy ambulancií, kontrolné vyšetrenia a pod.) [1].

### 6.4. Dominancia a rozšírená dominancia

Výpočet hodnoty ICER je náročný, ak porovnáваме viac ako 2 zdravotné stratégie. Môže nastať situácia, že jedna zo stratégií bude dominovať nad ostatnými, vďaka čomu budú ostatné postupy vyradené z ďalších analýz. Napríklad, ak by sme si vzali stratégiu, ktorá je nákladnejšia a prináša nižšiu účinnosť, bola by podľa hore uvedených podmienok striktné prekonaná, a preto by nikdy nebola prijatá v liečebných postupoch. Niekedy sa striktná dominancia nazýva aj ako silné dominantné postavenie. Druhý typ dominancie nastáva, ak určitá stratégia je nákladnejšia s nižším úžitkom, ako lineárna kombinácia dvoch ďalších stratégií. To sa nazýva rozšírené dominantné postavenie. Dochádza k situácii, kedy by bolo vhodnejšie časti obyvateľstva podávať kombináciu dvoch alternatívnych stratégií, pri čom by sa dosiahli nižšie náklady s lepším výsledkom. Rozšírené dominantné postavenie môžeme nazvať aj slabým dominantným postavením. Oba spomínané príklady dominancie si vysvetlíme na príklade.

Modelom rozhodovacej analýzy bola vykonaná CEA testovacích a antivírusových liečebných stratégií pre chrípku dospelých, s využitím zabránených dní s chrípkou, ktoré sa v analýze označili ako pojem efektivity. Hodnoty nákladov a výstupov sú zhrnuté v tabuľke 4. V samotnej analýze bol inhibitor neuraminidázy oseltamivir nahradený zanamivírom s podobnými nákladovo efektívnymi výsledkami.

Tabuľka 4. Hodnoty nákladov a efektívnosti stratégií manažmentu chrípky

Stratégia	Náklady (USD)	Dni choroby, ktorým sa predišlo
Bez testovania alebo liečby	92,70	0
Amantadín	97,50	0,54
Rimantadín	119,10	0,59
Zanamivir	137,10	0,74
Testovanie po amantadíne	115,00	0,44
Testovanie po rimantadíne	125,50	0,48
Testovanie po zanamivire	134,30	0,60

Prvým krokom pri výpočte prírastkového pomeru nákladovej efektívnosti medzi navzájom vylučujúcimi sa možnosťami je zoradiť ich podľa nákladov. Výsledkom tohto procesu je tabuľka 5.

Tabuľka 5. Stratégie zoradené podľa nákladov

Stratégia	Náklady (USD)	Dni choroby, ktorým sa predišlo
Bez testovania alebo liečby	92,70	0
Amantadín	97,50	0,54
Testovanie po amantadíne	115,00	0,44
Rimantadín	119,10	0,59
Testovanie po rimantadíne	125,50	0,48
Testovanie po zanamivire	134,30	0,60
Zanamivir	137,10	0,74

Následne boli odstránené postupy, ktoré boli menej efektívne a rovnako alebo viac nákladné – uplatnil sa prístup silného dominantného postavenia. Vylúčené postupy nebolo potrebné ďalej v analýze skúmať. Konkrétne, testovanie po amantadíne je nákladnejšie a menej efektívne ako samotné použitie amantadínu. Rovnako je na tom aj testovanie po rimantadíne. Vylúčením týchto dvoch postupov vznikla tabuľka 6.

Tabuľka 6. Zostávajúce stratégie, po odstránení striktné prekonaných

Stratégia	Náklady (USD)	Dni choroby, ktorým sa predišlo
Bez testovania alebo liečby	92,70	0
Amantadín	97,50	0,54
Rimantadín	119,10	0,59
Testovanie po zanamivire	134,30	0,60
Zanamivir	137,10	0,74

Ďalej sa pokračovalo vyrátaním rozdielov nákladov a účinnosti medzi dvoma susediacimi riadkami (odráta sa hodnota z vyššieho riadku od hodnoty nižšieho riadku). Výsledkom bola prírastková efektivita a prírastkové náklady, z čoho sa mohli vyrátať hodnoty ICER pre jednotlivé stratégie. Výsledkom bola tabuľka 7.

Tabuľka 7. Výpočet pomeru ICER

Stratégia	Náklady (USD)	Dni choroby, ktorým sa predišlo	Prírastkové náklady (USD)	Prírastková efektivita	ICER (USD)
Bez testovania alebo liečby	92,70	0	-	-	-
Amantadín	97,50	0,54	4,90	0,54	9,06
Rimantadín	119,10	0,59	21,50	0,05	430,00
Testovanie po zanamivire	134,30	0,60	15,20	0,01	1 520,00
Zanamivir	137,10	0,74	2,80	0,14	20,00

V tabuľke 7 sa preskúmali ICER vo vzťahu k rozšírenej dominancii. Dochádza k tomu tak, že stratégia umiestnená vyššie v tabuľke má vyššiu hodnotu ICER ako stratégia pod ňou. V tomto konkrétnom prípade mali stratégie rimantadínu a testovania po zanamivire vyššie hodnoty ako zanamivir, a preto boli z ďalších analýz vylúčené. Zároveň došlo k prepočtu ICER a rozdielov nákladov a prínosov pre zanamivir. Výsledkom bola tabuľka 8.

Tabuľka 8. Odstránenie stratégií v dôsledku rozšírenej dominancie

Stratégia	Náklady (USD)	Dni choroby, ktorým sa predišlo	Prírastkové náklady (USD)	Prírastková efektívnosť	ICER (USD)
Bez testovania alebo liečby	92,70	0	-	-	-
Amantadín	97,50	0,54	4,90	0,54	9,06
Zanamivir	137,10	0,74	39,60	0,20	198,00

Postup je možné vykonať aj graficky pomocou roviny efektívnosti. Počiatočným bodom je „Žiadne testovanie/liečba“. Najlacnejšiu možnú stratégiu tvorí línia, ktorá tvorí najmenší svah od počiatočného bodu, v tomto prípade amantadín (zároveň najnižší ICER). Z amantadínu vychádza najmenší pozitívny sklon k zanamiviru, čím sa vytvorila hranica efektívnosti. Akýkoľvek iný bod ležiaci mimo hranice je buď prísne prekonaný alebo rozšírene prekonaný (je neefektívny).

Do analýz efektívnosti nákladov by mali byť zahrnuté vždy všetky relevantné stratégie, aby mohli byť vyrátané skutočné ICER. Ak by napríklad v popísanom príklade nebola zahrnutá stratégia s amantadínom, ICER zanamiviru oproti netestovaniu/neliečeniu by bol 60 USD za jeden deň ochorenia namiesto 198 USD v porovnaní s amantadínom. Vynechaním amantadínu by sme nemali skutočný obraz o prírastkovej hodnote zanamiviru. Nevedeli by sme teda, o koľko viac by sme zaplatili pri liečbe zanamivrom za nárast účinnosti v porovnaní so všetkými relevantnými stratégiami.

Podobné úvahy platia aj pre pomer priemerných nákladov a efektívnosti. V našom prípade sa náklady delia dňami choroby, ktorým sa predišlo. Priemerný pomer účinnosti zanamiviru bol 137,1 USD/0,74, alebo 185,27 USD za jeden deň ochorenia, ktorému sa zabránilo. Ak porovnáваме vzájomne sa vylučujúce stratégie, ako v našom prípade, absencia prírastkových porovnaní medzi stratégiami v kalkulácii pomeru priemerných nákladov a efektívnosti, nedovoľuje vylúčenie prekonaných stratégií ani kalkuláciu prírastkových ziskov a nákladov medzi stratégiami. Pomer priemerných nákladov efektívnosti je užitočný pri hodnotení vzájomne kompatibilných programov, ktoré podliehajú rozpočtovému obmedzeniu, pričom programy sú zoradené od najnižšieho pomeru nákladov a efektívnosti po najvyššie a financované v tomto poradí až do vyčerpania rozpočtu. Použitie priemerného pomeru nákladov a efektívnosti popísaným spôsobom by maximalizovalo zdravotný prospech pre dané finančné výdavky. Jeho použitie na tento účel bolo však z veľkej časti teoretické [3].

## 7. CUA

### 7.1. Charakteristika analýzy

Niektorí odborníci považujú analýzu užitočnosti (cost-utility analysis – CUA) za druh analýzy efektívnosti (CEA). Nakoľko CUA používa na hodnotenie vo finále jeden výstup, môže sa to zdať oprávnené. Aj napriek tomu, že výstupom v uvedenej analýze je jedna jednotka, je omnoho komplexnejšia ako výstupy v CEA. Navyše závery v CUA nám dajú omnoho širší pohľad na stav a prežívanie pacienta.

Ako sme už spomínali, CUA hodnotí náklady vstupov a výstupy v špecifických jednotkách: QALY, DALY, HYE a pod. (quality-adjusted life years, disability-adjusted life years, health year equivalents) – inak známe ako utility (preto cost-utility). Všetky spomenuté utility berú do úvahy preferencie pacienta a hodnotia tak konkrétny priebeh danej choroby a jej ovplyvnenie života. To znamená, že na rozdiel od CEA, môžu byť porovnávané postupy s rôznymi výstupnými jednotkami, ktoré sa prevedú na vyššie spomenuté utility.

Je základným pravidlom, že plné zdravie má hodnotu utility ( $\mu$ ) 1,0 a smrť má hodnotu 0. Každá choroba sa potom ohodnocuje samostatne a prítomnosť takejto choroby ovplyvňuje kvalitu života z 1,0 na nižšiu hodnotu, podľa závažnosti choroby. Kvalita života sa môže počas života mnohokrát meniť a môže dochádzať k opätovnému návratu k stavu, kedy je hodnota 1,0 – teda stav úplného zdravia (napr. po prekonaní chrípky či inej ľahšej choroby).

Na získanie hodnoty QALY môžeme použiť nasledovný postup:

1.  **Vypracovať popis každého chorobného stavu alebo stavu záujmu**  – opisom by sme mali získať zvyčajné problémy pretrvávajúce počas choroby – bolesť, nepohodlie, obmedzenie činností, duševné zmeny a pod.
2.  **Vybrať metódu určovania utilít**  – poznáme 3 najčastejšie metódy určovania utilít: rating scales, standard gamble a time trade-off. Pri každej z týchto metód je subjektom popísaný chorobný stav alebo stav viacerých chorôb, aby sme získali informáciu, kde medzi hodnotami 0 a 1 sa nachádza.
3.  **Vybrať subjekty, ktoré budú určovať utility**  – v predchádzajúcom bode je uvedený subjekt. Subjektom môže byť viacero skupín: môžu to byť pacienti, ktorí poznajú svoje ochorenie (nevýhodou je ich subjektívny vstup do prežívania choroby), môžu to byť poskytovatelia zdravotnej starostlivosti alebo rodičia v prípade, že pacientom je dieťa a nedokáže popísať svoj stav. Niektorí odborníci zastávajú názor, že subjektom by mali byť zdravotnícki profesionáli, ktorí dokonale poznajú priebeh choroby (avšak chýba im určitá miera subjektivity v prežívaní). Iní zase tvrdia, že ak je výstupom hodnotenie pre sociálne potreby, mala by byť subjektom široká verejnosť. V tomto popise vidíme veľa možností, kde každá má svoje výhody a nevýhody. Najideálnejším spôsobom by bolo využiť všetky možnosti a vyrátať priemernú hodnotu.
4.  **Zhrnúť výsledok úžitkových hodnôt podľa dĺžky života pre každú možnosť, aby sme získali QALY**  – hodnotu QALY vyrátame tak, že vynásobíme počet zachránených rokov života hodnotou utility získanou z predchádzajúceho bodu [1].

## 7.2. Metódy získavania utilít

Na získanie hodnoty utilít máme viacero metód. V nasledujúcej časti si popíšeme 3 spomínané metódy: rating scale, standard gamble a time trade-off. Ďalšie metódy, ktoré pozostávajú z dotazníkových otázok, si popíšeme v ďalších častiach [1].

### 7.2.1. Rating scale

Rating scale metóda môže mať rôzne tvary: stupnica od 0 po 100, 10 cm škála na papieri, prípadne farebné body. Subjektu popíšeme stav a priebeh choroby a následne ho poprosíme o vyznačenie miesta na stupnici. Všetky hodnoty na stupnici zaznamenávajú percentuálnu hodnotu kvality života. Tým pádom ak subjekt označí na stupnici hodnotu 70, bude danej chorobe/stavu priradená hodnota utility 0,7. Napríklad, množstvo ľudí má za to, že drobné alergické prejavy nezhoršujú kvalitu života zásadným spôsobom, preto je hodnota kvality života v tomto prípade blízko 1,0. Naopak, ak ide o kómu, hodnota kvality života sa približuje smrti a teda k bodu 0. Kvalitu života ovplyvňuje aj dĺžka choroby a teda so zvyšujúcou sa dobou pretrvávania choroby sa zvykne znižovať kvalita života [1].

Pri meraní chronických chorôb pacientovi popíšeme stav ako nevratný. Dĺžku trvania choroby stanovíme od nástupu po smrť a detailne opíšeme možné stavy, ktoré sa počas choroby môžu vyskytnúť. Následne sa spýtame pacienta, aký stav by bol „normálny/zdravý stav“ a „najhorší (môže/nemusí byť smrť) stav“ – začiatok a koniec škály. Ostatné stavy zaradíme na škálu tak, aby odrážali preferencie pomocou vzdialeností na škále. Ak je smrť ohodnotená ako 0 – ostatné stavy sú na škále znázornené klasicky. Ak je však smrť na škále mimo hodnoty 0, potom preferencia „D“ je daná vzorcom  $(x - D)(1 - D)$ , kde  $x$  je miesto zdravého stavu na škále. Ak je najlepšia a najhoršia hodnota tesne pri sebe a nie v bodoch 0 a 1, je potrebné modifikovať stupnicu napr. tak, že presunieme tieto body do bodov 0 a 1 a následne použijeme spomínaný vzorec – tento postup je potrebný napr. pri EQ-5D [2].

### 7.2.2. Standard gamble

Metóda standard gamble je založená na základných axiómoch teórie utilít (ktoré popísali von Neumann a Morgenstern v roku 1944), hlavným prvkom je 3. axióm [6]. Pri chronických stavoch je podstatné aj to, či daná choroba smeruje k smrti, alebo je prežívanie s chorobou hodnotené horšie ako smrť. V prípade, že ide o ochorenie smerujúce k smrti, má pacient na výber z 2 možností:

1. Liečba s 2 výstupmi – vyliečenie a život s časom  $t$  (pravdepodobnosť je  $P$ ), alebo smrť (pravdepodobnosť je  $1 - P$ )
2. Život s chorobou  $i$  (s časom  $t$ )

Pravdepodobnosť  $P$  sa mení, kým subjekt nie je rozhodnutý medzi možnosťou 1 a 2, v ktorom bode požadované preferenčné skóre pre stav  $i$  s časom  $t$  je vlastne  $P$ . To znamená, že  $h_i = P$ .  $h_i$  je merané škálou, kde najlepší zdravotný stav je 1 a smrť je 0.

Mnoho subjektov nevie určiť pravdepodobnosti. SG je preto podporené vizuálnymi pomôckami – pravdepodobnostnými kruhmi. Kruhy sú nastaviteľnými diskami s 2 sektormi s rôznou farbou. Sú skonštruované tak, aby sa ich relatívna veľkosť dala ľahko meniť. Alternatívy ukážeme subjektu. 2 možné výstupy alternatív (tzv. hazardné stavy) sú farebne rozdelené do 2 sektorov – pravdepodobnostné kolesá. Pre subjekt je šanca každého výstupu

úmerná rovnako sfarbenej oblasti disku. Preferencie dočasných stavov môžeme merať relatívne pre každý stav použitím SG. Stredný stav  $i$  je meraný pomerne k najlepšiemu stavu a najhoršiemu stavu ( $j$ ). Všetky stavy musia trvať rovnako dlho. Potom preferenčná hodnota stavu  $i$  pre čas  $t$  je  $h_i = p + (1 - p)h_j$ ; kde  $i$  je meraný stav a  $j$  je najhorší stav;  $h_i$  je merané škálou, kde preferenčné zdravie pre čas  $t$  je 1. Ak smrť nie je súčasťou preferencií,  $h_j$  sa môže rovnať 0, a hodnota  $h_i$  sa môže stanoviť zo vzorca, ktorý má potom podobu:

$$h_i = P.$$

Ak sa hodnoty majú vzťahovať na hodnoty 0-1 (mŕtvy-živý), najhorší dočasný stav  $j$  sa musí stanoviť ako krátko trvajúci chronický stav na čas  $t$  nasledujúci smrťou a merať škálou 0-1 technikou pre chronické stavy uvedenou vyššie. To nám dá hodnotu  $h_j$  pre  $t$ , čo sa môže použiť vo vzorci pre nájdenie  $h_i$  s časom  $t$ .

Sú možné variácie metódy. Stav  $j$  môže byť považovaný za ďalší najlepší porovnávaný s  $i$ , namiesto toho, aby bol považovaný za najhorší. Vzorec  $h_i = p + (1 - p)h_j$  sa nemení, ale znamená to, že hodnoty  $h$  musia byť vyriešené postupne, počnúc najhorším stavom.

Tradične sa metóda SG vykonáva tvárou v tvár individuálne s pomocou vizuálnych pomôcok. Nové metódy však ponúkajú možnosti použitia PC, dotazníkov, skupinových rozhovorov [2].

### 7.2.3. Time trade-off

V tejto metóde sú znova subjektu ponúknuté 2 alternatívy. Alternatíva 1 je žiť život naďalej so súčasným stavom po istú dobu  $t$  a následnou smrťou. Alternatíva 2 je žiť život v zdraví po dobu  $x$ , ktorá je kratšia ako doba  $t$ . Čas  $x$  sa mení, kým je respondent nerozhodný medzi alternatívami, v ktorom je potrebný bod preferencie pre stav  $i$  daný  $h_i = \frac{x}{t}$ . Stredný stav  $i$  sa meria pomerne s najlepším/najhorším stavom.

Podobne môžeme merať aj dočasné stavy. Dočasný stav  $i$  je meraný pomerne k najlepšiemu a najhoršiemu dočasnému stavu. Znova ponúkame 2 alternatívy: 1. dočasný stav  $i$  po dobu  $t$  po ktorom nasleduje zdravý život; alebo 2. dočasný stav  $j$  s časom  $x < t$ , po ktorom nasleduje taktiež zdravý život. Čas  $x$  sa mení do času, kým je pacient nerozhodný medzi dvoma alternatívami, v ktorom potrebné preferenčné skóre pre stav  $i$  je  $h_i = 1 - (1 - h_j)\frac{x}{t}$ . Ak sa hodnota  $h_j = 0$  vzorec sa zmení na

$$h_i = 1 - \frac{x}{t}$$

Stav  $j$  nemusí byť vždy ten najhorší, pokiaľ existuje nejaký stav horší ako  $i$ . Ak sa použijú variácie rôznych stavov, môžeme počítať výsledky vo všetkých možnostiach stavov. V jednej systematickej variácii, ktorá bola použitá, stav  $j$  je zvyčajne ďalší horší stav po stave  $i$ . Hoci vzorec ostáva rovnaký

$h_i = 1 - (1 - h_j)\frac{x}{t}$ ; musia sa teraz stavy riešiť od najhoršieho po najlepší.

Ak sa hodnoty majú vzťahovať na hodnoty 0-1 (mŕtvy-živý), najhorší dočasný stav  $j$  sa musí stanoviť ako krátko trvajúci chronický stav na čas  $t$  nasledujúci smrťou a merať škálou 0-1 technikou pre chronické stavy uvedenou vyššie. To nám dá hodnotu  $h_j$  pre  $t$ , čo sa môže použiť vo vzorci pre nájdenie  $h_i$  s časom  $t$  [2].

### 7.3. Hodnota QALY v politike a jej výpočet

Vráťme sa späť k pojmu QALY a definujme, že je to celková hodnota života. Zahŕňa kvalitu aj kvantitu života. Vďaka tomuto pojmu a vyhodnoteniu 1 QALY dokážeme určiť sumu, ktorú štát môže zaplatiť na jeho udržanie. Často je cena QALY vyrátavaná z domáceho hrubého produktu na osobu, takže je logické, že v každom štáte je táto cena rôzna. Podobne, ako rastú ceny všetkých komodít, rastie aj cena zdravia a teda cena za 1 QALY sa za ostatné roky menila [1]. Z globálneho hľadiska stanovila Svetová zdravotnícka organizácia (WHO) kritérium efektívnosti nákladov, ktoré naznačuje, že technológia zdravotnej starostlivosti je nákladovo efektívna, ak je ICER v danej krajine menej ako trojnásobok hrubého domáceho produktu na obyvateľa (HDP) [3].

Na vyrátanie užitočnosti istého postupu môžeme použiť rovnaký vzorec ako v analýze efektívnosti pri výpočte ICER, avšak naším výstupom v tomto prípade bude QALY:

$$CUA = \left( \frac{\textit{náklady B} - \textit{náklady A}}{QALY B - QALY A} \right)$$

### 7.4. Výhody a nevýhody analýzy

Jedným z hlavných prínosov používania CUA je schopnosť poskytnúť rozhodovateľom spoločný merací nástroj, z ktorého možno hodnotiť relatívnu hodnotu zdravotníckej technológie. Ďalšou výhodou CUA je to, že umožňuje zohľadniť všetky výhody zdravotníckej technológie. Vzhľadom na schopnosť CUA uľahčiť porovnanie relatívnej hodnoty rozdielnych technológií v oblasti zdravotnej starostlivosti sa CUA teší významnému rastu ako preferovanej metóde CEA v tejto oblasti. CUA však nie je bez svojich obmedzení. Najmä v priebehu rokov bolo kritizované používanie QALY ako menovateľa v ICER, pretože buď je jednotka príliš zložitá, je nepragmatická alebo je nedostatočne komplexná, aby presne charakterizovala, ako jednotlivci oceňujú hodnotu QoL. V dôsledku toho boli navrhnuté alternatívne jednotky. Preto sa literatúra o CUA s QALY naďalej rozrastá a uľahčuje jazyk, ktorým sa porovná relatívna hodnota rôznych zdravotníckych technológií [1].

## 8. CBA

### 8.1. Charakteristika analýzy

Ako sme už uviedli na začiatku, analýza prospešnosti nákladov je jediná, ktorá porovnáva vstupy a výstupy v monetárnych jednotkách. História analýzy siaha do rôznych iných sfér a prvé použitie metodológie sa datuje okolo roku 1800 a 1900, kedy bola táto analýza použitá pre rozhodovanie o vodných projektoch, ktoré mali riešiť suchá a povodne. Prvé použitie uvedenej metódy v zdravotníctve nastáva okolo roku 1960.

Nesmiernou výhodou CBA je možnosť porovnávaní viacerých navzájom nesúvisiacich intervencií. Keďže sa hodnotia výstupy vždy v monetárnych jednotkách, prekonávame potrebu identických jednotiek výstupu. Zároveň je to aj jedným z hlavných problémov, keďže zavádzanie finančného ohodnocovania výstupov v zdravotníctve je príliš náročné. Navyše neexistuje všeobecný postup, ako hodnoty klinických výsledkov previesť na finančné hodnoty.

Ak by sme chceli na základe CEA vybrať, ktorú z intervencií budeme uprednostňovať, nemuseli by informácie z analýz postačovať. Výsledkami by boli výstupy v rôznych jednotkách ako cena za prevenciu, cena za zníženie príznakov či cena zachráneného života. Náklady na výsledky by mohli kolísať od desiatok eur po tisíce. Zrejme by sme sa len na základe uvedených informácií nevedeli rozhodnúť, ktoré z týchto nákladov budú pre populáciu najprospešnejšie. Preto nám výber uľahčuje CBA, kedy z analýzy CBA dostaneme vo finálnej verzii pomer v číslach pre všetky intervencie (napr. 4:1; 3,2:1; 8:1; 15:1), kde vyššie číslo znamená vyššiu prospešnosť. Opísaný formát prezentácie výsledkov analýzy sa nazýva benefit-to-cost ratio. Je teda zrejme, že je jednoduchšie rozhodnúť sa na základe výstupov z CBA analýzy ako z CEA.

Ak chceme začať pracovať na CBA analýze, musíme najprv stanoviť typ programu alebo intervencie, ktorý má byť porovnávaný. Druhým krokom by malo byť, voči čomu budeme náš program/intervenciu porovnávať. Veľmi často sa porovnáva voči stavu nič nerobenia, ale môžu to byť aj varianty v poskytovaní zdravotnej starostlivosti na špecializovanej klinike alebo u obvodného lekára, porovnávanie dvoch rôznych ochorení a pod. Aj v tomto prípade musíme určiť perspektívu platcu v štúdiu, aby sme vedeli, koho náklady zohľadňujeme.

Základné komponenty analýzy CBA sú priame medicínske náklady a priame nemedicínske náklady. Pri výstupoch máme tri kategórie: priame benefity (medicínske aj nemedicínske), nepriame benefity (produktivita) a nehmotné benefity. CBA môže zahrnúť len jednu kategóriu benefitov alebo aj všetky tri. Ak sa merajú len priame medicínske prínosy, niektorí vedci to nepovažujú za skutočnú CBA analýzu, ale za porovnávaciu analýzu nákladov. Skutočná CBA analýza je to vtedy, ak sa okrem priamych medicínskych benefitov merajú aj nepriame benefity, úspory v iných sektoroch či priamy dopad na zdravie (napr. formou willingness-to-pay) [1].



## 8.2. Rozdiel medzi vstupmi a výstupmi

Ak hodnotíme vstupy aj výstupy v peňažných jednotkách, môže nastať situácia, že sa nám sumy jednotlivých kategórií zmiešajú. Je preto treba rozlišovať, čo je vstup a čo je výstup. Napríklad pri terapii astmy sú vstupnými nákladmi poplatky za lieky, ktoré sa môžu zvýšiť. Na druhej strane výstupom môžu byť ušetrené finančné zdroje za pohotovostné služby spojené s komplikáciami astmatických stavov [1].

## 8.3. Meranie nepriamych a nehmotných nákladov

Ako už bolo spomenuté vyššie, merať priame náklady je pomerne jednoduché, pretože zahŕňajú monetárne jednotky. Podobne je to z časti aj u nepriamych nákladov, ktoré vychádzajú z minutých prostriedkov pacienta. Pri nehmotných nákladoch je to už zložitejšie. V tejto časti si popíšeme posledné dve menované metódy: human capital (HC) a willingness-to-pay (WTP) (ľudský kapitál a ochota platiť) [1].

### 8.3.1. Human capital

*Ľudský kapitál (HC)* nám otvára možnosť vyjadriť produktivitu a náklady v číselných jednotkách. Je známe, že nepriame benefity sa premietajú v produktivite, či v zárobku ľudí (aj firiem). Metódy HC zahŕňajú mzdy, ale aj stratenú produktivitu spôsobenú chorobou (dni, týždne, roky).

*Kalkulácia miezd:* v závislosti na type štúdie si musíme určiť, aký horizont miezd budeme brať do úvahy. Ak by šlo o prevenciu choroby, napríklad vakcináciu proti osýpkam, ktorá môže byť rozdielovým parametrom pri záchrane života, zvolíme výpočet mzdy za rok. V prípade akútnych chorôb a pokračujúcich chronických chorôb s krátkodobou práceneschopnosťou (astma), budeme rátať s dennou mzdou (príjem za rok delený počtom pracovných dní). Na výpočet dennej mzdy musíme brať do úvahy mzdu aj odpracované dni. Predpokladajme, že počet pracovných dní za rok je 240 (po odrátaní víkendov, dní voľna, a možnosti čerpania voľných dní pre chorobu – PN). Výpočet:

$$\begin{aligned} \text{Počet dní v roku (365)} - \text{Počet víkendových dní (104)} - \text{Počet dní voľna (14)} \\ - \text{Počet dní PN} = 240 \end{aligned}$$

*Kalkulácia vynechaných dní pre chorobu:* ak je počítaná ročná mzda, musíme počítať s rokmi stratenými kvôli chorobe. Ak je počítaná denná mzda, musíme počítať s dňami stratenými kvôli chorobe. Intervencia rôznymi farmaceutikami je často spojená s chronickými chorobnými stavmi, ktoré sa nepravidelne opakujú. Na uvedenie príkladu preto použijeme výpočet z dennej mzdy a počet vynechaných dní. Vynechané dni preto, lebo choroba môže spadať do 4 skupín:

1. vymeškanie v práci (zamestnanci),
2. vymeškanie „v domácnosti“ (nezamestnaní),
3. obmedzené dni aktivity (časť zo dňa, kedy je obmedzená aktivita – nezmešká celý deň),
4. čas opatrovania (čas strávený opatrovaním iných osôb v domácnosti).

Použijeme príklad z kliniky pre terapiu astmy a vyrátame nepriame benefity. Predpokladáme, že väčšina pacientov kliniky sú dospelí s priemernou ročnou mzdou 20 000 € a 240 pracovnými dňami. Denná mzda bude 83,34 €. Pacienti vynechávali v priemere 20 dní

v dôsledku astmatických prejavov pred zavedením kliniky. To znamená, že ich strata na mzde bola  $83,34 \text{ €} \times 20 \text{ dní} = 1\,666,80 \text{ €}$ . Po zavedení kliniky pre astmatikov sa počet vynechaných dní obmedzil na 7. Strata potom činila  $83,34 \times 7 \text{ dní} = 583,38 \text{ €}$ . Rozdiel straty na mzde v porovnaní času, keď nebola klinika dostupná a po založení kliniky je  $1\,666,80 \text{ €} - 583,38 \text{ €} = 1\,083,42 \text{ €}$ . To znamená, že zavedením kliniky sa zvýšil nepriamy benefit pacientov o  $1\,083,42 \text{ €}$ , ktoré mohli zarobiť namiesto vynechaných dní.

Výhody pre výpočty nepriamych nákladov a benefitov pomocou HC sú, že sa dajú vyrátať z ľahko dostupných zdrojov: miezd a pracovných/vynechaných dní. Nevýhodou však môže byť to, že výpočet sa sústreďuje na konkrétnu skupinu a nebude odrážať celospoločenský stav (to by sa dalo zohľadniť výpočtom priemernej mzdy v krajine, avšak stále to nebude odrážať presný stav obyvateľstva – profesionálni športovci vs. učiteľ/pracovník vo výrobe/vedec/lekár...). Rovnako ak vezmeme do úvahy nezamestnaných, ich ekonomický prínos je malý alebo žiadny. Príkladom môžu byť deti alebo starší jedinci.

Metódy HC neberú do úvahy ani nehmotné hodnoty, ako je napríklad bolesť, ktoré neovplyvňujú priamo produktivitu človeka. Samozrejme existujú zdravotné stavy, ktoré neovplyvňujú produktivitu, avšak majú značný dopad na zdravotnú kvalitu života človeka. Príkladom je menopauza. Spreádzajúce problémy majú dopad na kvalitu života, no mnohým ženám to nespôsobuje vymeškanie dní v práci. To znamená, že metóda HC nie je senzitívna pre všetky typy chorôb či intervencií zdravotníctva. Aj napriek tomu je ale táto metóda veľmi často používaná [1].

### 8.3.2. Ochota platiť

*Ochota platiť (WTP)* dokáže zhodnotiť nepriame aj nehmotné náklady/benefity. WTP metóda je založená na sociálnej ekonomickej teórii a zahŕňa pacientove preferencie a nehmotné benefity – rozdiely v kvalite života. Podmieneným ocenením je pacient požiadaný, aby ocenil podmienený alebo hypotetický trh. Je to priama metóda na zistenie hodnôt v monetárnych jednotkách alebo hodnôt WTP. Hodnoty WTP je možné zistiť z osobného pohovoru alebo využitím telekomunikačných technológií. Respondentom sa predloží hypotetický obchod popisujúci výhody konkrétnej intervencie v oblasti zdravotnej starostlivosti. Následne sa žiada od respondentov, aby ocenili danú intervenciu v monetárnych jednotkách, percentách príjmu alebo ako zdravotnú prémie. Meranie WTP zahŕňa dva prvky: hypotetický scenár a ponúkaná cena.

*Hypotetický scenár* by mal obsahovať popis programu zdravotnej starostlivosti alebo intervencie. Zámerom je popísať čo najpresnejšie produkt/metódu, na ktorú budeme požadovať ohodnotenie respondenta. Popis môže obsahovať aj množstvo času stráveného pacientom v intervencii pre získanie benefitu z intervencie.

Po presnom popise scenára nastáva doba, kedy sa požaduje od respondenta/pacienta, aby ponúkol cenu za intervenciu. Ponuku môžeme získať rôznymi metódami: otvorené otázky (odpovede na otázky), uzavreté otázky (výber z možností napr. áno alebo nie), ponuková hra (pacientovi ponúkneme možnosť, či je ochotný zaplatiť nejakú čiastku, ak odpovie áno zopakujeme otázku a zvýšime cenu, ak odpovie nie cenu pri opakovaní znížime – 3-4 opakovania stačia), kartami platieb (na kartičky napíšeme ceny v určitom rozmedzí, z ktorých pacient vyberá hodnotu, ktorú je ochotný zaplatiť – nevýhoda je, že musíme vedieť vybrať interval cien).

Výhodou metódy WTP je, že dokážeme monetárne ohodnotiť nehmotné benefity. Tie odrážajú preferencie a výbery pacientov. Napriek tomu existuje mnoho nevýhod. Metóda disponuje viacerými možnosťami zisťovania, môžeme použiť ktorúkoľvek a nemusí byť správna. Ochota platiť je iná u rôznych ľudí, ktorí majú rozdielny pohľad na život a kvalitu života [1].

#### 8.4. Výpočet nákladov a prínosov

Po identifikovaní a vyčíslení všetkých nákladov a benefitov je potrebné ich transformovať do formátu, ktorý pomôže rozhodovacím činiteľom prijať opatrenia. Na prezentovanie CBA analýzy máme tri typy formátov:

1. **net benefit calculations** (výpočet čistého zisku) – prezentuje jednoduchý rozdiel medzi nákladmi a benefitmi. Čistý zisk = celkové prínosy – celkové náklady; čisté náklady = celkové náklady – celkové prínosy. Intervencia je výhodná, ak: je čistý zisk  $> 0$  alebo čisté náklady  $< 0$ .
2. **benefit-to-cost ratio** (pomer prínosu k nákladom) – vychádza z pomeru celkových nákladov a benefitov, prípadne naopak. V závislosti od toho, ktorý pomer je počítaný (benefit-to cost alebo cost-to-benefit), môže byť intervencia výhodná, ak: je pomer prínosov a nákladov  $> 1$ , alebo ak je pomer nákladov a prínosov  $< 1$ .
3. **IRR – internal rate of return** (interná miera návratnosti) – prirovnáva súčasnú hodnotu (PV) prínosov k súčasnej hodnote nákladov. Cieľom je nájsť mieru návratnosti, ktorá by vyrovnala náklady a prínosy. Po stanovení IRR sa hodnota porovnáva so špecifickou prekážkovou hodnotou – rozhodovacie pravidlo určuje, že prijaté majú byť všetky projekty s hodnotou IRR väčšou ako prekážková hodnota. Na výpočet IRR nám slúžia rôzne softvéry, ručne je táto hodnota zložitá na výpočet [1].

## 9. BIA

### 9.1. Charakteristika analýzy

Analýzy typu CEA, CUA či CBA sme už popísali skôr. Z ich charakteristiky vyplýva, že sú podstatné pre farmakoeconomov. Napriek tomu analýza BIA je podstatná hlavne pre politikov. Keďže štátny rozpočet je v každej krajine obmedzený a medziročný nárast ekonomiky nie je veľký, politici rozhodujú, ktorá z intervencií a nových postupov bude v zdravotníctve uplatnená a ktorá nie [1]. Preto musí každé ekonomické hodnotenie mať definované jasné závery, teda musí uviesť, o aké indikácie ide, akých pacientov a v porovnaní s ktorými alternatívami bola nová intervencia porovnávaná [3]. Analýza dopadu na rozpočet má podstatnú úlohu vo vyrovnanosti rozpočtu, a na základe nej sa môže stať, že aj napriek dokázaniu efektívnosti niektorej z intervencií nebude kvôli veľkým dopadom na budúci rozpočet schválená. Rolu v tomto prípade hrá nielen nákladová efektivita, ale aj veľkosť populácie, ktorá by mohla byť liečená, čo je priamo úmerné s celkovou cenou. Taktiež by mala byť uvedená robustnosť analýzy zistená analýzou senzitivity [1].

„Princípom analýzy dopadu na rozpočet je vyjadriť náklady liečebnej intervencie v čase nula, teda pred uvedením do praxe, a v nasledujúcich rokoch po uvedení na trh“ [7]. To znamená, že za určené obdobie sa môže zmeniť nielen cena intervencie, ale môžu sa objavovať nové nežiaduce účinky či potvrdiť alebo vyvrátiť pôvodné. Počas tohto obdobia sa môže zmeniť aj incidencia či prevalencia ochorenia a počet pacientov v ambulantnej a hospitalizačnej fáze [1].

Vezmime si jednoduchý prenesený príklad podľa Bircha a Gafniho (2006). Predstavte si, že si v supermarkete chcete kúpiť balík kukuričných vločiek. Samozrejme, ako každý porovnáвате cenu za jednotku (zvyčajne za 100 g, čo býva v obchodoch označované). Pravdepodobne budete vyberať čo najnižšiu cenu, nakoľko dostanete rovnakú hodnotu lacnejšie. Ale predstavte si, že supermarket ponúka kúpu iba veľkého 100 kg balenia. Pravdepodobne by ste si to nekúpili, keďže by ste na to nemali zdroje. A podobne to funguje aj v zdravotníctve (technológie a lieky). Nákladovo efektívny výsledok na úrovni jednotlivca môže mať obrovský vplyv na rozpočet všetkých obyvateľov, čo musí byť uvedené pre tvorcov politik. Ak by sme došli do bodu, že vyčerpáme všetky peniaze v sektore, museli by sa obmedziť niektoré liečebné postupy [3].

### 9.2. Problém výberu

Predstavte si, že ste politikom, ktorý má k dispozícii 1 miliardu eur. Máte na výber z 8 nových možných zásahov, ktoré sú uvedené v tabuľke 9.

Tabuľka 9. Zhrnutie ôsmych nových zásahov pri výbere s obmedzeným rozpočtom

	Náklady na pacienta (€)	Počet pacientov	Dopad na rozpočet (€)	% úspechu	Získané QALY v prípade úspechu	Celkové QALY	ICER (€)
A	10 000	60 000	600 M	25	1,4	21 000	28 571
B	4 000	100 000	400 M	2	9	18 000	22 222
C	350 000	1 000	350 M	90	19	17 100	20 468
D	500	500 000	250 M	1	3,2	16 000	15 625
E	10 000	20 000	200 M	100	0,6	12 000	16 667
F	1 000	200 000	200 M	50	0,1	10 000	20 000
G	500 000	300	150 M	100	21	6 300	23 810

V tabuľke môžeme vidieť výsledok analýzy nákladovej efektívnosti na obyvateľstvo, ktorý zahŕňa náklady na pacienta, počet oprávnených pacientov, celkové náklady, úspešnosť terapie, získané QALY pre jednotlivca a pre celú skupinu, a nakoniec pomer ICER.

Ak sa dobre pozrieme na tabuľku, zistíme, že súčet nákladov za všetky intervencie prevyšuje rozpočet dvojnásobne (2,15 miliardy). Z toho vyplýva, že politik musí určiť priority, aby získal najvyššiu možnú hodnotu QALY. Riešením je usporiadanie našich možností podľa posledného stĺpca (ICER) od najnižšej po najvyššiu nákladovú efektívnosť (tabuľka 10). Intervencie sú vyberané v poradí tabuľky zhora nadol, kým nie je vyčerpaný rozpočet. Opísaným spôsobom môžeme vybrať prvé 4 intervencie, čím získame 55 100 QALY. Týmto postupom sa nedá uvedené číslo zvýšiť.

Zaujímavosťou je, že veľkosť rozpočtu nám automaticky určila aj maximálnu ochotu platiť. V našom prípade to znamená, že maximálna ochota platiť je 20 468 € (4. Riadok, pravý stĺpec, tabuľka 10).

Tabuľka 10. Riešenie problému výberu nákladovou efektívnosťou

	Náklady na pacienta (€)	Počet pacientov	Dopad na rozpočet (€)	% úspechu	Získané QALY v prípade úspechu	Celkové QALY	ICER (€)
D	500	500 000	250 M	1	3,2	16 000	15 625
E	10 000	20 000	200 M	100	0,6	12 000	16 667
F	1 000	200 000	200 M	50	0,1	10 000	20 000
C	350 000	1 000	350 M	90	19	17 100	20 468
B	4 000	100 000	400 M	2	9	18 000	22 222
G	500 000	300	150 M	100	21	6 300	23 810
A	10 000	60 000	600 M	25	1,4	21 000	28 571

Vzhľadom na úvahu o spravodlivosti výberu sú na mieste pochybnosti o výbere postupov. Podľa popísaného postupu možnosť G nebola zvolená, pretože nemá dostatočnú nákladovú efektívnosť. Spomedzi možností je to najdrahšia možnosť, avšak je veľmi účinná. Navyše nárok na ňu má len obmedzený počet pacientov. Každý z 300 pacientov by tak získal 21 QALY. Je zrejmé, že týmto postupom by sme zachránili životy pacientov, ktorí sú pravdepodobne vo vážnom stave. Preto sa nám ponúka otázka: Budú títo ľudia jednoducho ignorovaní a namiesto toho bude uhradená možnosť F, aj keď má omnoho nižší prínos QALY

na pacienta? Je veľmi pravdepodobné, že politici by boli pripravení namiesto možnosti F uhradiť možnosť G.

Predpokladajme, že pri výpočtoch došlo k chybe vo východiskovej situácii. Ukáže sa, že možnosť D sa nevzťahuje na 500 000 pacientov, ale na 1 500 000; a možnosť E sa vzťahuje na 25 000 pacientov namiesto 20 000. Ak sa znova pozrieme na tabuľku, zistíme, že rozpočet je vyčerpaný už po uhradení prvých dvoch možností (tabuľka 11). Nastáva otázka, či je v záujme ľudí uhradiť len prvé dve nákladovo najefektívnejšie možnosti? Logicky budú politici chcieť obmedziť vplyv na rozpočet tým, že budú tlačiť na zníženie ceny za možnosť D, prípadne uhradia len najvyššiu rizikovú kategóriu pacientov v skupine D, aby sa znížil počet oprávnených pacientov.

Tabuľka 11. Riešenie problému výberu s rozdielnym vplyvom na rozpočet

	Náklady na pacienta (€)	Počet pacientov	Dopad na rozpočet (€)	% úspechu	Získané QALY v prípade úspechu	Celkové QALY	ICER (€)
D	500	1 500 000	750 M	1	3,2	48 000	15 625
E	10 000	25 000	250 M	100	0,6	15 000	16 667
F	1 000	200 000	200 M	50	0,1	10 000	20 000
C	350 000	1 000	350 M	90	19	17 100	20 468
B	4 000	100 000	400 M	2	9	18 000	22 222
G	500 000	300	150 M	100	21	6 300	23 810
A	10 000	60 000	600 M	25	1,4	21 000	28 571

Tento jednoduchý príklad poukazuje na dôležitosť vplyvu na rozpočet. Cohen a kol. (2008) konštatovali, že hospodársky a rovnocenný základ pre vykonanie analýz dopadu na rozpočet (BIA) predstavuje príležitostné náklady alebo ušlé prínosy merané z hľadiska užitočnosti alebo spravodlivej distribúcie, a to použitím prostriedkov jedným spôsobom pred ostatnými. Inými slovami, výberom používať rozpočet jednou cestou, rozhodovatelia sa vzdávajú iných príležitostí na používanie tých istých zdrojov [3].

### 9.3. Usmernenia pre analýzy rozpočtových vplyvov

V roku 2007 Mauskopf a kol. predstavila prvé medzinárodné usmernenia pre analýzy dopadu na rozpočet (BIA). Hoci usmernenia poskytujú veľmi podrobný prehľad o všetkých otázkach súvisiacich s vykonávaním a oznamovaním týchto analýz, miestna implementácia nie je jednoznačná vzhľadom na rôzne aspekty BIA, pretože usmernenia poskytujú priestor na niekoľko interpretácií a metodických možností.

BIA je definovaná ako najlepší možný odhad finančných dôsledkov pre držiteľa rozpočtu vyplývajúcich z prijatia a vstupu intervencie (liek, zdravotnícka pomôcka, postup...) počas presne vymedzeného časového obdobia [3].

### 9.3.1. Perspektíva a cieľové publikum

Analýza volí predovšetkým perspektívu platcu. Môže ísť o národné zdravotné poistenie alebo národnú zdravotnú službu, súkromnú poisťovňu, manažéra nemocnice atď. [3].

BIA analýzu nemusí vykonať len inštitúcia na úrovni štátu, ale môže si ju vyžiadať aj nemocnica alebo iné špecializované zdravotné stredisko, ktoré má záujem o vyrovnaný rozpočet. Zmysel analýzy je vtedy, ak ten, kto si vyžiada/vykoná analýzu, môže realizovať úspory v rámci diagnózy, a na to je potrebná implementácia DRG systému [1].

### 9.3.2. Výsledok

Vzhlľadom na perspektívu, by mali všetky odhadované výdavky a úspory súvisieť s celkovým vplyvom na zdravotnú starostlivosť. Môžu sa uviesť aj užšie perspektívy dopadu na rozpočet týkajúce sa vybraných oblastí (napr. liekov), avšak primárnym výsledkom je vždy celkový vplyv na zdravotnú starostlivosť. Odporúča sa rozšíriť informácie o vplyve na zdravie obyvateľstva. Môžu to byť komplikácie, ktorým sa treba vyhnúť, vyliečení pacienti, ušetrené roky života, alebo iné „tvrdé“ koncové body. Rozhodovateľ/politik, bude prijímať nielen odhad finančného vplyvu, ale aj to, koľko jednotiek zdravia (špecifických pre ochorenie alebo všeobecných) možno získať na úrovni populácie [3].

### 9.3.3. Zdravotný stav a cieľová populácia

Pre BIA je potrebný úplný opis zdravotného stavu, súčasných možností terapie a ich výsledkov a to z dôvodu, že BIA sa zaoberá vplyvom novej intervencie v dobre definovanom zdravotnom stave. Všetci potenciálni pacienti, ktorí majú nárok na novú intervenciu v časovom horizonte záujmu, musia byť zahrnutí v analýze.

Cieľová populácia musí byť definovaná schváleným indikátorom, a prípadne zúžená na obyvateľstvo, pre ktoré sa požaduje náhrada. Určená cieľová skupina môže zahŕňať nových pacientov, ale aj dlhodobých pacientov s chronickými ochoreniami. Napríklad si vezmeme pacientov s depresiou, nová terapia nemusí byť určená len pre pacientov s príhodami, ale aj pre pacientov, ktorým zlyhala predchádzajúca terapia. Alebo sa môže stať, že pacienti v niektorej oblasti nemajú vhodnú možnosť terapie, a zavedenie novej terapie by im umožnilo zlepšenie zdravia. Takýmto indukovaným dopytom sa môže nová intervencia rozšíriť na trhu, čo je potrebné zohľadniť v analýze.

Cieľová populácia sa bez ohľadu na vyvolaný dopyt môže v priebehu času meniť kvôli chorobám s rastúcou incidenciou a prevalenciou. V rámci cieľovej populácie by sa mali zvážiť aj subpopulácie, ktoré sú spojené s rôznou účinnosťou novej intervencie a rôznymi dôsledkami na náklady. Dôležité je, že konečná odhadovaná cieľová populácia bude závisieť od prenikania nového postupu na trh. To musí byť založené na dôkazoch zo skúseností z iných krajín, kde bol uvedený postup zavedený skôr; alebo z podobného postupu v tej istej zdravotnej oblasti, prípadne na základe štúdií výskumu trhu. V poslednom prípade sa správa o metódach a výsledkoch štúdie prieskumu trhu musí pridať k správe o dopade na rozpočet [3].

Nemalo by sa zabúdať ani na možnosť off-label použitia intervencie a dopad na už používanú liečebnú schému diagnózy [1].

#### 9.3.4. Intervencia

Nová lieková forma (prípadne postup, pomôcka) musí byť úplne opísaná z hľadiska jej účinnosti, efektívnosti, nežiaducich účinkov a vhodnosti použitia. Tento opis sa musí sústrediť na porovnanie terapie s liečivami a bez liečiv, ktoré môžu byť nahradené novým liekom [3].

#### 9.3.5. Časový horizont

Dĺžka analýzy sa stanovuje na kratšie obdobia, odporúča sa maximálne na 5 rokov [1]. Podstatné však je popísať tok finančných dôsledkov za jednotlivé roky. Je teda potrebné zaznamenať medziročný vplyv a nie len celkový vplyv za 3 až 5 rokov. Je možné použiť aj dlhšie časové obdobie v súvislosti s chronickými ochoreniami, avšak neodporúča sa používať horizont času, pri ktorom nie je možné overiť výsledky [3].

#### 9.3.6. Komparátory

BIA musí predpovedať, ako zmena súčasných liečebných postupov používaných na terapiu konkrétneho zdravotného stavu ovplyvní tok výdavkov na tento stav. Musí sa preto porovnať aktuálne používaná intervenčná zmes a nová intervenčná zmes. Súčasná zmes pozostáva z postupov, ktoré sa v súčasnosti používajú v cieľovej populácii, teda tie, ktoré môžeme nahradiť novým postupom. Ak existuje viacero možných postupov, ktoré môžu byť nahradené novým, je vhodné vybrať len 3-5 najčastejšie používaných. Z prieskumu trhu je nutné odhadnúť, do akej miery bude nový postup nahrádzať každý zo súčasných postupov. Takže nová intervenčná zmes sa skladá z nového postupu a remixu súčasných postupov. Je dôležité zohľadniť skutočnosť, že súčasné postupy sa môžu s časom zmeniť aj bez zavedenia nového postupu. Nakoniec, uvedomme si, že použitie off-label sa môže vyskytnúť rovnako v súčasnej zmesi, ako aj v novej [3].

#### 9.3.7. Model

Modelovací postup je potrebný z viacerých dôvodov. Napríklad, ak v dostupných klinických skúškach nie sú opísané ekonomické a zdravotné dôsledky dosiahnutia koncového bodu, je potrebné získať tento druh informácií z iných zdrojov. V modeli sa musia kombinovať údaje z rôznych zdrojov, podobne ako pri CEA. Model musí byť čo najjednoduchší, ale zároveň musí byť skutočným odrazom zdravotného stavu, jeho prirodzenej histórie a dôsledkov (ak sú ovplyvnené novým postupom), každý rok po zavedení nového postupu do klinickej praxe. Model by mal byť konzistentný s modelom pre CEA, s ohľadom na klinické a ekonomické predpoklady.

Zložitosť a zosúladenie modelu dopadu na rozpočet s modelom CEA bude závisieť od typu zdravotného stavu (akúty/akútny s následkami/chronický) a typu zásahu (preventívny, paliatívny, periodický...). Konečná modelová štruktúra musí tieto aspekty zohľadňovať a musí byť primerane odôvodnená. Zároveň model dopadu na rozpočet musí byť otvoreným modelom kohorty – jednotlivci vstupujú do populácie alebo ju opúšťajú.

Model musí byť tiež úplne transparentný. To znamená, že všetky vstupy údajov musia byť jasne uvedené spolu s ich zdrojmi a rozsahom neistoty, a že elektronická kópia modelu by mala byť v ideálnom prípade poskytnutá rozhodovateľovi.

Musí sa posúdiť platnosť modelu a musí sa uviesť výsledok tohto hodnotenia. Validácia zahŕňa:



1. Overovanie štruktúry: je dôležité potvrdiť, že rámec, ktorý bol vytvorený, je dobrým vyjadrením skutočnej situácie.
2. Overovanie obsahu: Recenzent by mal mať možnosť preskúmať vstupy, zdroje a výpočty modelu. To možno uľahčiť poskytnutím elektronickej verzie modelu recenzentovi.
3. Overenie výsledkov: čím bližšie klinické predpovede modelu pristupujú k skutočnosti, tým väčšia je platnosť výsledkov. Je zrejmé, že výsledky nemôžu byť preskúmané pre novú terapiu, ale môžu sa preskúmať pre súčasný terapeutický mix [3].

### 9.3.8. Zdroje údajov

BIA má poskytnúť rozsah predpovedí založených na realistických odhadoch hodnôt vstupných parametrov v modeli. Na to, aby sme vedeli overiť spoľahlivosť vstupov do modelu, musíme zdokumentovať zdroj údajov (ideálne odkazom). Je potrebné uviesť aj charakteristiku zdroja, aby hodnotiteľ vedel posúdiť, či je tento zdroj relevantný.

Primárne zdroje údajov by mali pozostávať z publikovaných odhadov klinických pokusov a porovnávacích štúdií o účinnosti a bezpečnosti. Ďalšie zdroje údajov zahŕňajú štatistické údaje o obyvateľstve, databázy zdravotnej starostlivosti, prehľady pacientov, pozorovacie štúdie a, ak sú napriek všetkým vyššie uvedeným zdrojom stále nedostatky údajov, znalecký posudok. Je potrebné, aby údaje, ku ktorým majú prístup osoby s rozhodovacími právomocami, boli sprístupnené tvorcom BIA. Ak budú potrebné predpoklady (čo sa často stáva), musia byť realistické a opodstatnené a ich dopad sa testuje v časti o výsledkoch [3].

### 9.3.9. Výpočty

Dopad na rozpočet sa musí počítať v každom roku. Pre každý rok, výdavky spojené s aktuálnym mixom a novým mixom; využitie medicínskych zdrojov a náklady spojené s dôsledkami existujúcej kombinácie a novej kombinácie; dodatočných nákladov vzhľadom k novému intervenčnému mixu; možnosti úspory v dôsledku vyhnúť sa používaniu zdravotníckych zdrojov; a musí sa hodnotiť čistý vplyv. Tieto výsledky sa oznamujú podľa rôznych scenárov.

Keďže BIA sa zaoberá finančnými tokmi v priebehu času, nie je potrebné diskontovať náklady. Treba poznamenať, že náklady a úspory musia súvisieť s chorobami a liečbou. Musia byť vypočítané na základe výsledného použitia zdrojov (vyvolaných alebo ktorým sa podarilo vyhnúť) s jednotkovými nákladmi na položku zdroja z pohľadu rozhodovateľa, ktoré sa často označujú ako „poplatky“ namiesto skutočných nákladov. Výpočty by sa mali zamerať na náklady a výsledky liečby pri pretrvávaní choroby a pri spolupráci pacienta [3].

### 9.3.10. Hlásenie výsledkov

Hlavné výsledky BIA nesmú byť prezentované ako odhad jedného základného prípadu, ale skôr ako rozsah hodnoverných výsledkov založených na rôznych scenároch (typické scenáre môžu byť „najlepší prípad“ a „najhorší prípad“). Okrem toho vďaka pravdepodobnostnej analýze vieme zobrazit' pravdepodobnosti rôznych hodnôt v rozsahu. Preto sú nutné opisy ako „podľa našich odhadov a na základe kľúčových predpokladov bude vplyv tohto lieku na rozpočet s 80% istotou menej ako X miliónov eur v roku 1, menej ako Y

miliónov eur v roku 2 atď. ...“. Dokonca aj vtedy, keď je málo známy stupeň variability a rozsah korelácie medzi parametrami, mal by sa urobiť pokus o vytvorenie pravdepodobnostných výsledkov. Všetky vstupné dáta teda musia byť opísané rozsahom a BIA musí vykazovať vplyv týchto rozsahov pomocou analýz jednosmernej citlivosti, ako aj pravdepodobnostnej analýzy citlivosti. Okrem toho musí byť zoznam analýz citlivosti, ktorý sa má vykonať, vopred stanovený s tým, kto bude rozhodovať. Napokon, vplyv všetkých predpokladov v modeli musí byť jasne opísaný pomocou alternatívnych scenárov.

Zámerom je zlepšiť kvalitu a jednoduchosť analýz dopadu na rozpočet na základe uvedených usmernení. Usmernenia však neinformujú o rozhodnutí, čo je alebo nie je prijateľným dopadom na rozpočet [3].

Tabuľka 12. Faktory určujúce ochotu hradiť zdravotné výdaje z verejných prostriedkov [7]

Ekonomická výhodnosť – cena/rok získaného života, cena QALY/rok
Dopad na zdravotný rozpočet – tzv. budget-impact
Naliehavosť ochorenia – prevalencia, incidencia, morbidita, mortalita
Dostupnosť alternatívnej liečby
Zdravotný stav a kvalita života na počiatku terapie a zlá prognóza
Mediálny tlak verejnosti a pacientskych organizácií
Lobbing výrobcu, profesijných organizácií a záujmových skupín
Princípy rovnosti a solidarity; politické rozhodnutia, fáza volebného cyklu

Tabuľka 13. Aspekty, ktoré je potrebné zvážiť pri dizajne BIA [8]

<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Charakteristiky systému zdravotnej starostlivosti</li> <li>2. Perspektíva</li> <li>3. Využitie a nákladovosť aktuálne využívanej a novej intervencie             <ul style="list-style-type: none"> <li>• vhodná populácia</li> <li>• aktuálne využívané intervencie</li> <li>• rozsah využívania novej intervencie a jej vplyv na trh</li> <li>• možné používanie novej intervencie mimo schválenej indikácie (off-label)</li> <li>• náklady na kombináciu aktuálne používanej alebo novej intervencie</li> </ul> </li> <li>4. Dopad na ďalšie náklady             <ul style="list-style-type: none"> <li>• náklady súvisiace s ochorením</li> <li>• nepriame náklady</li> </ul> </li> <li>5. Časový horizont</li> <li>6. Časové závislosti a diskontovanie</li> <li>7. Výber výpočtovej štruktúry</li> <li>8. Neistota a analýza scenárov</li> <li>9. Validácia</li> </ol>
--

## 10. Diskontovanie

Agregácia je proces zoskupovania položiek a zaobchádzania s nimi, akoby boli rovnaké. Agregovať môžeme rôzne výdavky použitím monetárnych hodnôt, ktoré slúžia ako spoločná miera. Vďaka tomu môžeme uvádzať počet liečených pacientov, aj napriek faktu, že jednotlivé liečby sa líšia. Je to však kľúčová úloha v procese dosiahnutia jedného čísla, na ktoré sa má uplatňovať rozhodovacie pravidlo.

Často je nutné agregovať po celý čas. Pri používaní monetárnych jednotiek sa uznáva, že napr. hodnota eura v súčasnosti nebude mať rovnakú hodnotu v budúcnosti. Minimálne by sme dnes mohli stanoviť hodnotu eura, ktorú by mal mať do budúceho roka. Z tohto a iných dôvodov je široko akceptované, že pri agregovaní peňažných hodnôt v priebehu času by sme mali hodnoty upraviť. Preto môžeme hodnoty zlúčiť, aby sme v budúcnosti získali určitú hodnotu. Berúc do úvahy záujem, ktorý by sme mohli získať. Častejšie môžeme sledovať tento proces naopak, diskontovaním budúcich hodnôt na získanie súčasnej hodnoty.

Najjednoduchšie vysvetlenie postupnosti platieb v priebehu času je, že súčasná hodnota určitej sumy peňazí je suma, ktorá by sa mohla investovať na špecifikovanú úrokovú sadzbu tak, aby umožnila držiteľovi obnoviť platby. Inými slovami, aby sme získali sumu, ktorá by sa rovnala hodnote súčasnej sumy peňazí. Teda, ak by sme mohli zarobiť úrokmi 10 %, tak by sa našich 100 € v súčasnosti mohlo budúci rok zmeniť na 110 € a o ďalší rok na 121 €. Ak by sme chceli minúť tento rok 100 €, 110 € budúci rok a 121 € o 2 roky, potom by nezáležalo na tom, či by sme dostali tieto sumy postupne, alebo ak by sme teraz dostali 300 eur. S 300 € teraz by sme mohli minúť 100 € teraz, zatiaľ čo môžeme investovať 100 € na 1 rok a 100 € na 2 roky. Prípadne, ak by sme si mohli požičať s 10% úrokom a chceli by sme minúť 300 € teraz, nezáležalo by na tom, či by sme dostali všetkých 300 € teraz, alebo tri ročné platby vo výške 100 €, 110 € a 121 €.

Stručne povedané, ak je možné si požičať alebo niekomu požičať s rovnakou úrokovou sadzbou, je možné previesť ľubovoľný vzor platieb a príjmov v priebehu času do akéhokoľvek iného vzoru, pokiaľ majú oba rovnakú súčasnú hodnotu (vypočítanú diskontovaním pri tejto úrokovej miere). Súčasná hodnota nám dáva všetky informácie, ktoré potrebujeme. Zhromažďovanie v čase je prijateľné, pretože načasovanie nie je dôležité [3].

### 10.1. Miera diskontácie

Je dobre známe, že tok peňažných hodnôt v čase môže byť kombinovaný prostredníctvom diskontovania. Hore uvedená diskusia poukazuje na možné zdôvodnenie uvedeného prístupu za predpokladu, že požičiavanie a poskytovanie úverov je možné s úrokovou sadzbou rovnajúcou sa diskontnej sadzbe.

Prevažujúce úrokové sadzby sa stanovujú prostredníctvom finančných trhov a sú ovplyvnené dopytom a ponukou na trhu. Možno sa domnievať, že tento proces nereflektuje preferencie spoločnosti. Napríklad sa niekedy naznačuje, že jednotlivci, mysliaci na seba, môžu mať kratší časový horizont ako spoločnosť ako celok, ktorá môže zvažovať budúce generácie. Umiestnenie nižšej hodnoty do budúcnosti sa rovná diskontovaniu s vyššou sadzbou. Preto sa široko domnieva, že individuálna/súkromná diskontná sadzba je príliš vysoká a že sociálna diskontná sadzba by mala byť nižšia.

Bola prijatá spoločenská perspektíva diskontovať náklady a roky života ročnou mierou 3%. Ak by sme použili inú diskontnú sadzbu, než s akou si môžeme požičať, potom by sa tento výklad diskontovania rozpadol. Nebolo by možné prepínať medzi dvoma platobnými smermi s rovnakou súčasťou hodnotou.

Alternatívnou interpretáciou by mohlo byť, že sme medzi týmito dvoma smermi ľahostajní, takže načasovanie nie je dôležité. To však spôsobuje problém. Ak budeme ľahostajní voči zvolenej diskontnej sadzbe a môžeme si požičať alebo požičať s inou sadzbu, máme motiváciu aktívne si požičať alebo požičať. Zvážme sociálnu diskontnú sadzbu vo výške 5% a prevládajúcu úrokovú sadzbu vo výške 10%. Spoločnosť by bola ľahostajná medzi 100 € teraz a 105 € v budúcom roku, ale 100 € teraz môže zarobiť a stane sa 110 € o rok. Spoločnosť (alebo vláda v mene spoločnosti) má podnet na odloženie výdavkov vo výške 100 €, aby mohla minúť 110 € v budúcom roku. Ak sú sadzby konštantné, má motiváciu odložiť každých 100 € výdavkov a tiež môže odložiť každých 110 € výdavkov v budúcom roku, aby mohli minúť 121 € v nasledujúcom roku a podobne. V skutočnosti, ak je sociálna miera nižšia ako trhová miera, bolo by rozumné odložiť všetky výdavky na neurčito.

S väčšou pravdepodobnosťou sú súčasné výdavky obmedzené. Čím väčšia je hodnota, ktorá by bola pridaná k ďalšiemu € súčasných výdavkov, a čím viac sa zvyšujú budúce výdavky, tým nižšia hodnota sa prejaví v ďalšom € vynaloženom v budúcnosti. Alternatívne, ak je rozhodnutie politické, potom rozhodnutie verejnosti môže byť formované vyjadrením individuálnych preferencií prostredníctvom politického procesu alebo politikmi, ktorí kladú dôraz na krátkodobé politické úvahy [3].

## 10.2. Prvé najlepšie a druhé najlepšie riešenie

Ekonomická analýza sa často zameriava na opis „najlepšieho“ riešenia založeného na štruktúrach predpokladaných v ekonomickej teórii v podmienkach dokonalej súťaže. Tieto riešenia boli označované ako „prvé najlepšie riešenia“. Dokonalá konkurencia je zriedka, ak sa vôbec na trhoch v reálnom svete objaví. Prvé najlepšie riešenia preto nemusia byť najlepšie pre skutočný svet. Optimálne rozhodnutie pre skutočný svet, rozpoznávajúce nevyvrátiteľné deformácie od dokonalej súťaže, sa nazýva druhým najlepším riešením. Tvrdenie, že budúce výhody by boli podhodnotené pri hodnoteniach pri použití štandardných diskontných sadzieb, by sa malo zvážiť v kontexte fungovania hospodárstva ako celku. Treba poznamenať, že spoločný prístup v ekonomickej teórii je urobiť implicitný predpoklad, že ostatné časti hospodárstva fungujú správne. Podhodnotenie budúcich výhod je potom jediným skreslením, ktoré je potrebné zvážiť. Inými slovami, mohli by sme sa snažiť o „prvé najlepšie“ riešenie. Ak však existujú deformácie na inom mieste, ktoré nie je možné odstrániť, nie je možné dosiahnuť prvé najlepšie riešenie. Problém sa potom stáva oveľa zložitejším.

Pri stanovení nižších alebo nulových diskontných sadzieb pre prínosy v oblasti zdravia sa navrhlo, že v prípade zdravotnej starostlivosti by sa v prípade použitia štandardných diskontných sadzieb investovalo nedostatočne. Mohlo by sa však ukázať aj to, že v mnohých oblastiach súkromného sektora existujú nedostatočné investície. Investori súkromného sektora si uvedomujú, že výsledky sú neisté. Ak sa investícia ukáže ako zlá, následky môžu byť vážne. Z tohto dôvodu je pravdepodobné, že budú chcieť vyšší očakávaný výnos na kompenzáciu rizík, ktorým čelia. Toto sa nazýva averzia voči riziku. Výsledok mnohých súkromných investícií z pohľadu spoločnosti ako celku je oveľa istejší. Niektoré projekty sú

úspešné, iné zlyhajú a celkovo dochádza k priemerovaniu. Zo sociálneho hľadiska je preto žiaduce, aby sa ignorovalo mnoho individuálnych rizík. Preto existujú potenciálne investície súkromného sektora, ktoré sú sociálne žiaduce, ale nevykonávajú sa kvôli averzii voči riziku. V súkromnom sektore sa investuje nedostatočne. Investície v oblasti zdravotnej starostlivosti a investície súkromného sektora, ktoré sa netýkajú zdravotnej starostlivosti, si navzájom konkurujú obmedzenými finančnými prostriedkami. Ak sú stanovené nižšie požiadavky na investície do zdravotníctva, viac z nich bude schválené, ale nastane ďalšie znižovanie (alebo „vytláčanie“) iných investícií.

Toto je veľký problém pri aplikácii teórie. Predpoklad sveta podľa teórie je zjednodušovaním. Môžu existovať systematické deformácie, ako je uvedené vyššie. Tie obmedzujú praktickú hodnotu teórie. Zároveň je potrebné rozhodovať na nejakom základe. Termín, ktorý sa používa na opísanie zjednodušených prístupov k rozhodovaniu, je „heuristika“. Možno by sme teda mohli považovať teóriu za analytický základ pre niektoré heuristické prístupy, ktoré môžeme použiť a slúžia ako voľný sprievodca pri rozhodovaní. Môžu byť užitočné, ale sú aproximáciou a nie vždy nám poskytnú najvhodnejšie odpovede [3].

### **10.3. Diskontovanie nemenových jednotiek**

Jasné rozlíšenie, ktoré oddeľuje CEA a CUA od CBA, spočíva v tom, že posledná menovaná vyžaduje, aby boli všetky náklady a prínosy, ktoré sa uvažujú, vyjadrené v peňažných jednotkách. Naproti tomu CEA a CUA zahŕňajú nepeňažné jednotky. Ako sme už spomenuli, jedno populárne nemonetárne opatrenie v oblasti zdravotnej ekonomie je QALY. Preto sa CEA často uplatňuje z hľadiska nákladov na QALY získaných z liečby. Na účely ilustrácie nepeňažných opatrení bude nasledujúca diskusia zohľadňovať len roky života.

Problém diskontovania nepeňažných jednotiek možno zvážiť v dvoch krokoch. Po prvé, je zmysluplné pripočítat množstvá a potom vykonať analýzy vo vzťahu k celkovým hodnotám? Po druhé, ak je odpoveď na prvú otázku áno, mali by sme sa prispôbiť na časovanie množstiev diskontovaním (t. j. diskontovaním s nulovou sadzbou)? Prvá otázka je dôležitá, pretože sa pýta, aký význam môžu mať použité jednotky. Diskusia o diskontovaní takýchto jednotiek sa obyčajne zameriava len na druhú otázku, ako keby jediná otázka bola, či sa má diskontovať pri nenulovej sadzbe a ak áno, akú sadzbu by sme mali vybrať [3].

#### **10.3.1. Má význam nahodnotiť kvantitu?**

Zvážme výsledok liečby, ktorý sa meria z hľadiska zvýšenej predpokladanej dĺžky života alebo rokov života. Je zmysluplné hovoriť o celých rokoch života? Mohlo by byť užitočné premýšľať o nejakej inej položke, napríklad o motorových vozidlách. Zistili by sme, že je užitočné zvážiť počet vyrobených motorových vozidiel za rok alebo za desať rokov? Motorové vozidlá zahŕňajú motocykle, autá, autobusy, nákladné automobily a dokonca aj motorové člny. Dokonca aj pri autách, existuje mnoho značiek a modelov. Rozdiely môžu byť nepodstatné, ale ročná séria údajov o objeme motorových vozidiel by mohla vyzerat veľmi odlišne od série podľa hodnôt, ktoré môžu byť ovplyvnené typmi vyrábaných vozidiel. Čísla objemu sa však niekedy zobrazujú ako indikácia výstupu. A čo čísla objemov za desať rokov? Je zriedkavé, aby ekonómovia odkazovali na také čísla. Môžu byť použité na opisné účely, ale je nepravdepodobné, že sa použijú na analýzu, najmä pokiaľ ide o náklady. Načasovanie

výroby môže byť považované za dôležité a náklady za desaťročie by sa takmer určite znížili. Ak by sme to považovali za zavádzajúce s autami, nebolo by to rovnako zavádzajúce s rokmi života?

Nadhodnocovanie týmto spôsobom je základným procesom. Kedykoľvek zoskupujeme položky, či už ide o množstvá alebo hodnoty, agregujeme, a preto hrozí narazenie na agregáčne problémy. Vznikajú preto, lebo agregácia môže zahŕňať stratu informácií alebo zavádzajúce zjednodušenia. Kľúčovou požiadavkou pre agregáciu je homogenita zložiek agregátu. Keď sa v konkrétnej analýze použije agregovaná premenná (napríklad celkový výstup), definuje sa kontext. Patria sem vzťahy premennej s inými premennými (ako sú celkové náklady). Neexistuje žiadna strata informácií, ak sú vzťahy pre každý z komponentov agregátu rovnaké (ako je každé motorové vozidlo). Naopak, ak sa vzťahy líšia, prispôbujeme si ich (rovnako ako pri použití odhadu priemerných nákladov).

Podobne, ak používame súhrnnú produkciu, existuje predpoklad, že všetky jednotky poskytujú rovnaké výhody. Preto sú v prvej fáze problémy. Predpokladáme homogénosti hneď, ako zoskupíme životné roky v rámci analýzy nákladov a efektívnosti [3].

### 10.3.2. Čo znamenajú diskontované množstvá?

Zvážme teraz koncept diskontovania výroby motorových vozidiel, ako by sme mohli znížiť € hodnoty. Pri ročnej hodnote výrobných množstiev by sme mohli vypočítať súčasnú hodnotu diskontovaním vo vhodnej sadzbe. Takže namiesto jednoduchého spočítania motorových vozidiel, môžeme urobiť ekvivalentnú úpravu pre skutočnú výrobu vozidiel za rok? Výsledok by nebol v rovnakých jednotkách ako nediskontovaný celok. Rovnako ako hovoríme o súčasnej hodnote, ktorá sa líši od súčtu ročných peňažných hodnôt, museli by sme hovoriť o niektorých jednotkách, ako sú „súčasných motorových vozidiel“. Výroba 100 000 motorových vozidiel za rok na desať rokov by nám nedala milión motorových vozidiel. Pri diskontnej sadzbe 10% by sa rovnalo produkcii 675 904 „súčasných motorových vozidiel“. Môžeme sa s touto koncepciou uspokojiť? Nepoužívame ju pri posudzovaní motorových vozidiel. Máme ju používať pri posudzovaní rokov života? Namiesto odvolania sa na predpokladanú dĺžku života pri narodení 75 rokov by sme mali diskontovať 10% ročne a hovoriť o priemernej dĺžke života 11 „súčasných rokov“?

Existuje spôsob, ako tento prístup možno vysvetliť. Nie je to tým, že sa vyhýbame hodnoteniu rokov života. Skôr, bez otvoreného uznania, ich implicitne oceňujeme, ale v inej mene. Ceny všetkých rokov života v rovnakom čase sa považujú za rovnaké. To je vo vzťahu k rokom života upraveným kvalitou zapracované do výrazu, že QALY je QALY. Ak o tom premýšľame, nemusí to byť niečo, čo sme ochotní prijať. Uvedená situácia je v rozpore s názorom, ktorý vyjadruje názor „férových návštev“, ktorý je založený na myšlienke, že ľudia, ktorí už prežili určitý čas, mali spravodlivo zlé skúsenosti, zatiaľ čo mladší ľudia si ich zaslúžia viac.

Ak sa potom znižujú roky života, aby sa vypočítali súčasné roky života, predpokladá sa, že implicitné hodnoty rokov života sa systematicky menia podľa časového rozvrhu. Všetko, čo z tohto prístupu chýba, aby sme mohli prejsť od súčasných rokov života k €, je výmenný kurz. Problém s dĺžkou života vyvoláva ďalšie možné komplikácie. Čo ak sa účinky liečby pre jednotlivca môžu prejaviť počas niekoľkých rokov? Účinky sa môžu veľmi líšiť v závislosti od veku a teda od očakávanej dĺžky života pacienta. Zvážme napríklad liečbu

jednoduchým účinkom, ktorý zabraňuje okamžitej smrti, po ktorej môže jednotlivec žiť ako predtým. Ten môže poskytnúť 10 rokov života 75-ročnému, ale približne 60 rokov života 25-ročnému. Inými slovami, účinky liečby by mohli závisieť nielen od samotnej liečby, ale aj od typu (alebo vekových skupín) liečených jedincov. Mali by byť ošetrenia posúdené vo vzťahu ku každému typu samostatne? Dokonca aj pri hodnotení jednej skupiny sa výsledky môžu líšiť. Na to, aby analýza vytvorila jediný údaj, bude táto neistota ignorovaná [3].

### 10.3.3. Akú diskontnú sadzbu použiť?

Existuje veľa diskusií o výbere diskontných sadziieb a o tom, či by mali byť náklady a prínosy diskontované pri rovnakých alebo odlišných sadzbách. Drummond a Jefferson (1996) uznávajú, že analýzy citlivosti sa robia pomocou alternatívnych diskontných sadziieb vrátane nuly. Jedným z dôvodov, prečo sa v oblasti zdravia a životného prostredia navrhuje nulová diskontná sadzba je, že prínosy budú pravdepodobne v budúcnosti pocíťované, zatiaľ čo mnohé náklady vznikli v súčasnosti. Tvrdilo sa, že diskontovanie v pozitívnej miere počíta s väčšími výhodami v budúcnosti. Zrážka s nulovou sadzbou má za následok, že tieto výhody sú výraznejšie, a preto sú niektoré považované za viac žiaduce. Argument je chybný. Tvrdí, že prístup by nemal byť prijatý, nie kvôli nejakej inherentnej platnosti v odôvodnení, ale preto, že výsledky bližšie odrážajú želania advokátov. Diskontná sadzba by sa však nemala vyberať preto, že dáva výsledok, ktorý chceme. Mal by existovať silnejší dôvod. Ak sa výsledky považujú za neprijateľné, pri použití ekonomicky odôvodnenej diskontnej sadzby, problém sa pravdepodobne nachádza aj inde v analýze. Napríklad by sme mali brať do úvahy (explicitné alebo implicitné) hodnoty kladené na budúce výhody.

Tí, ktorí chcú nižšiu alebo nulovú diskontnú sadzbu, hovoria, že analýza je založená na cenách budúcich životných rokov, ktoré sú príliš nízke. Nulová diskontná sadzba znamená, že by sme mali byť pripravení vyčleniť čo najviac na to, aby sme získali budúci rok života, pretože sme ochotní minúť tento rok na ďalší život. Tá istá suma by v priebehu času rástla, a preto sa v budúcnosti efektívne vyčlení viac na život.

Ak uvažujeme o diskontovaní ako o prostriedku na kondenzáciu série rokov života v priebehu času do jedného čísla, mohli by sme použiť rovnaký test ako pre súčasnú hodnotu. Je možné previesť jednu sériu na druhú, ak sa obe zhodujú v počte súčasných rokov života? Ak áno, mohli by sme ich považovať za rovnocenné a skutočný čas nie je dôležitý. Môžeme sa vzdať súčasných rokov života výmenou za budúce roky života alebo naopak? Pre jednotlivcov to môže byť ťažké, aj keď by mohol existovať priestor na posun kvality života z jedného roka do druhého. Pre spoločnosť ako celok existuje väčšia flexibilita. Napriek tomu schopnosť posunu nemusí zodpovedať diskontnej sadzbe, ktorá sa používa pri finančných transakciách.

Jedna interpretácia diskontovania je založená na „časovej preferencii“, s názorom, že ľudia oceňujú prítomnosť viac ako budúcnosť. Aby človek bol ľahostajný medzi dvoma sumami peňazí, v súčasnosti aj v budúcnosti, všeobecne by sa očakávalo, že budúca suma by bola väčšia (ak by bola diskontovaná do súčasnosti, diskontovaná hodnota by sa rovnala sume, ktorá je k dispozícii teraz). Nie je jasné, či by sme roky života mali vidieť rovnakým spôsobom. Po prvé, bežná ekonomika predpokladá, že ľudia získavajú prospech zo spotreby tovarov a služieb. Čím viac spotrebúvajú celkovo, tým väčšia je ich užitočnosť. Bolo by možné jednoducho pozastaviť rok života, aby sme v budúcnosti mohli žiť nejaký čas, potom

by bolo tiež možné ponechať bohatstvo, aby sa hromadilo a neskôr by sme sa tešili oveľa väčšej sume. Vzhľadom na túto možnosť by bol rok života v budúcnosti d'aleko lepší ako rok života teraz. Jednoduchšie povedané, ak by bol život v budúcnosti oveľa lepší, je lepšie predĺžiť budúci život ako život v súčasnosti (pre jednotlivcov alebo pre spoločnosť ako celok). Toto je opačné ako pri menovom hodnotení, z ktorého jeden argument uvádza, že ľudia sa budú mať v budúcnosti lepšie, takže euro navyše v súčasnosti by malo menšiu hodnotu ako ďalšie euro v budúcnosti.

Ak si to zhrnieme, tak nie je jasná odpoveď na to, akú diskontnú sadzbu by sme mali vybrať, alebo dokonca, či má proces agregácie a diskontovania akúkoľvek platnosť. V najlepšom prípade by sa mohlo analogicky tvrdiť, že ak je prístup pre peňažné opatrenia platný, podobná metóda sa môže hodiť na nepeňažné opatrenia. Hlbšie vyšetrenie predpokladov, ktoré sa na to vyžadujú, vyvoláva vážne obavy. Alternatívnym prístupom by mohlo byť vynechanie pokusu o nájdenie jediného čísla, ktoré by namiesto toho poskytovalo širšie spektrum informácií na pomoc rozhodovacím orgánom [3].

#### 10.4. Príklad diskontovania

Matematicky, diskontovanie môže byť považované za nasledovné:

Predstavme si, že investujeme  $X$  € za úrokovú sadzbu  $r$  za jeden rok s úrokom, ktorý sa má zaplatiť na konci roka. Dostali by ste späť vaše  $X$  €, plus  $rX$  € v úroku, alebo  $(1 + r)X$  € celkom. Zaznamenáme nárast o faktor  $(1 + r)$ . Inými slovami, na tomto základe  $1$  € teraz zodpovedá  $(1 + r)$  € budúci rok a  $(1 + r)^n$  € v  $n$  rokoch. Zvážme tento proces opačným smerom.  $1$  € budúci rok možno získať investovaním  $\frac{1}{1+r}$  € teraz. Povedali by sme, že súčasná hodnota  $1$  € v budúcom roku, diskontovaná sadzbou  $r$ , je  $\frac{1}{1+r}$  €.

Ak by sme investovali  $X$  € na ďalšie roky, suma by sa každý rok zvýšila o faktor  $(1 + r)$ . Po 2 rokoch by sme mali  $(1 + r)^2 X$  € a po  $n$  rokoch by sme mali  $(1 + r)^n X$  €. Vzhľadom na to, v opačnom prípade je  $1$  € v  $n$  rokoch ekvivalentné s  $\frac{1}{(1+r)^n}$  € teraz.

Môžeme to použiť na tok eurových súm,  $X_0$  až  $X_n$ , pre roky 0 (súčasnosť) až  $n$ . To by nám dalo súčasnú hodnotu (PV) sumy peňazí. Vzorec by bol:

$$PV = X_0 + \frac{1}{(1+r)} X_1 + \frac{1}{(1+r)^2} X_2 + \frac{1}{(1+r)^3} X_3 + \dots + \frac{1}{(1+r)^n} X_n \quad [3].$$



## 11. Analýza senzitivity

### 11.1. Úvod

Pri rozsiahлом používaní modelovania vo farmakoekonomike sa analýza citlivosti stala dôležitým nástrojom na skúmanie vyvíjaných a používaných modelov. V tomto ohľade je modelovanie koncipované ako simulácia komplexných systémov v skutočnosti. Model možno definovať ako zjednodušenie komplexných vzťahov najjednoduchšie ako sa dá, ale aby odrážali všetky relevantné aspekty reality. Vieme, že uvedený model musí byť vnútorne i externe platný. Okrem toho je dôležité poznať jeho vlastnosti týkajúce sa zmien výsledkov vo vzťahu k zmenám vo vstupoch alebo parametroch. Súbor parametrov odráža tie vlastnosti reality, ktoré boli považované za relevantné pre simuláciu konkrétnych skutočností záujmu. Tými môžu byť náklady, úspory a zdravotné prínosy špecifického terapeutického ošetrovania. Parametre sa môžu týkať epidemiológie, progresie ochorenia a jednotkových nákladov. Generické skúmanie konkrétnych zmien výsledkov vo vzťahu k zmenám vstupných parametrov sa všeobecne označuje ako analýza citlivosti (SA).

Táto kapitola sa zaoberá SA modelov vo všetkých jeho rozmeroch. Predpokladaná úloha SA bude rozobraná s prihliadnutím na farmakoekonomické (PE) usmernenia na celom svete. Väčšina usmernení špecifických pre jednotlivé krajiny špecifikuje konkrétnu úlohu SA pre posúdenie vhodnosti modelov a pre výber tých analýz, ktoré odrážajú najnovšiu analýzu PE. Relevantnosť usmernení pre PE je vysoká [3].

### 11.2. Pokyny pre PE vo svete

Rôzne krajiny na celom svete už špecifikovali usmernenia PE o tom, ako vykonať najnovšiu a najlepšiu prax PE analýzy. Často sú tieto usmernenia PE formálne vyžadované pre spisy o preplácaní liekov, ktoré predložili výrobcovia miestnym a národným orgánom – napríklad aby bolo nové liečivo zaradené do systému referencovania cien. Medzinárodná spoločnosť pre farmakoekonomiku a výstupy výskumov (ISPOR) zhrnula usmernenia PE pre krajiny, ktoré ich majú k dispozícii. ISPOR uvádza usmernenia špecifické pre jednotlivé krajiny, ktoré sa vzťahujú na SA, a to pokiaľ ide o rozsahy a hodnoty parametrov, ktoré sa majú skúmať, ako aj o presné metódy, ktoré sa majú použiť.

Usmernenia PE často vyžadujú, aby sa SA vykonala „pre kľúčové (neurčité) premenné nad prijateľnými rozsahmi alebo 95% intervalmi spoľahlivosti rozmedzia hodnôt, ak sú k dispozícii“ [3]. Pokiaľ ide o techniky, vo všeobecnosti sa odporúčajú všetky typy:

- Jednosmerná alebo jednorozmerová SA, v ktorej sa jeden parameter (kľúč) mení v čase.
- Dvojcestná alebo bivariátová SA, ak sa súčasne menia dva parametre.
- Multivariantná SA, ak sa súčasne mení viacero parametrov (viac ako dva).
- Analýza najlepších prípadov, ktorá odráža špecifický typ multivariantnej SA, v ktorej sú všetky parametre nastavené na také hodnoty v predpísaných rozsahoch, aby sa dosiahol najvýhodnejší pomer nákladov a efektívnosti.

- Analýza najhoršieho prípadu, ktorá odráža špecifický typ multivariantnej SA, v ktorej sú všetky parametre nastavené na také hodnoty v predpísaných rozsahoch, aby sa dosiahol najnepriaznivejší pomer nákladov a efektívnosti.
- Probabilistická SA, tiež nazývaná analýza Monte Carlo, odráža najkomplexnejší typ analýzy, v ktorom sú pre všetky kľúčové a neurčité parametre špecifikované rozdelenia pravdepodobnosti a uskutočňujú sa viaceré simulácie [3].

### 11.3. Analýza senzitivity

SA je často explicitne diferencovaná od tzv. „analýzy základného prípadu“. V analýze základného prípadu sú hodnoty parametrov nastavené na ich najpravdepodobnejšie hodnoty. Hodnoty parametrov základného prípadu majú za následok odhad základného prípadu pre pomer, ktorý typicky predstavuje bodový odhad. Tiež sa často argumentuje, že hodnoty parametrov by mali byť v základnom prípade nastavené konzervatívne, ak je neistota vysoká a špecifikácia najpravdepodobnejších hodnôt je ťažká [3].

#### 11.3.1. Deterministická SA

Všetky SA, s výnimkou probabilistickej SA, sú niekedy označené ako deterministické. V uni-, bi- a multivariantných SA sa vo všeobecnosti uplatňujú skôr pravdepodobnosti ako funkcie plnej hustoty (často reprezentované ako histogramy pravdepodobnostných rozdelení kontinuálnych náhodných premenných). V skutočnosti sú do modelu PE zadané vopred definované vstupy pre hodnoty parametrov a sú uvedené výsledky týchto vstupov. Ak sa všetky kľúčové parametre menia individuálne pomocou takýchto vopred definovaných rozsahov (napríklad plus a mínus 20% základných hodnôt), SA je jednopriestorová alebo jednosmerná. Jednosmerná SA je často reprezentovaná pomocou tornádových diagramov. Analýza obojstrannej (bivariantnej) citlivosti je typicky reprezentovaná rôznymi líniami. Alternatívne môže byť konštruovaný trojrozmerný graf [3].

#### 11.3.2. Probabilistická SA

Probabilistická SA je niekedy označovaná ako stochastická SA. Všeobecne platí, že tieto rozdelenia pravdepodobnosti sú určené pre priemerné hodnoty vybraných parametrov (druhoradá SA), a nie pre vzorové údaje, z ktorých sa odvodzuje odhadovaný priemer (prvoradá SA). Pomocou týchto distribúcií sa typicky 1 000 alebo viac simulácií vykonáva pomocou náhodných ťahov z definovaných rozdelení v každej simulácii. Každá z týchto viacerých simulácií sa premieta do odhadu prírastkového pomeru nákladov a efektívnosti. Probabilistická SA (alebo PSA) je tiež často zastúpená v krivke prijateľnosti nákladov (CEAC).

Samozrejme, hlavná otázka v PSA sa týka presnej voľby a špecifikácie rozdelenia pravdepodobnosti pre určené hodnoty parametrov. Pri absencii adekvátnych informácií sú často prevzaté prijateľné rovnomerné alebo trojuholníkové rozdelenia s hodnotami parametra základného stavu, ako stredné hodnoty alebo očakávané hodnoty. Obzvlášť pre oba tieto typy distribúcií sú definované minimá a maximá s rovnakou pravdepodobnosťou pre každú hodnotu medzi rovnomernou distribúciou a zvyšujúcou sa pravdepodobnosťou od minimálnej alebo maximálnej, ak sa presúvame na vopred definovaný vrchol trojuholníka. S odvolaním sa na pravidlo stredného limitu sú často brané do úvahy normálne rozdelenia.

Briggs obhajuje použitie beta rozdelenia pre špecifické parametre. Prípady modelu distribúcie beta, ktoré sa uskutočňujú v rámci minimálnych a maximálnych hodnôt. Vzhľadom na ich prirodzené obmedzenie medzi 0 a 1 sú tieto rozdelenia zvlášť vhodné pre riziká (napríklad umieranie alebo hospitalizáciu) [3].

### 11.3.3. Analýza scenárov

Analýza scenára je niekedy definovaná ako skúmanie budúcich možných ciest vzhľadom na konkrétne rozhodnutia a opatrenia prijaté v súčasnosti. Farmakoekonomické modelovanie v istom zmysle zahŕňa aj súčasné rozhodnutia – napríklad o tom, aké sociálne časové preferencie si vyberieme, akú cenu stanoviť pre nový liek – s dopadmi na nákladovú efektívnosť v nasledujúcich rokoch. Niektoré parametre modelu iba odrážajú rozhodnutia politických činiteľov (akú diskontnú sadzbu si vyberieme), výrobcov (tvorbu cien) a iných zainteresovaných strán. Takéto parametre teda môžu byť považované za ukazovatele inštrumentálnych premenných, t. j. nástroje, pomocou ktorých sa môže usmerňovať nákladová efektívnosť presnejšie ako náhodné premenné, ktoré pravdepodobne ovplyvňujú výsledok efektívnosti nákladov. Zmena inštrumentálnych premenných a parametrov preto odráža výsledky výberov viac, ako sú výsledky neistoty.

Kvôli pochybnosti o parametroch inštrumentálnych premenných vo farmakoekonomickom modeli by nebolo rozumné ich zahrnúť do PSA. Účinky na výsledky zmien konkrétnej sady parametrov by sa mohli označiť ako analýza scenárov a typicky by sa veľmi podobali jednosmernej SA v týchto parametroch. Diskontná sadzba a ceny nového skúmaného produktu (napríklad HPV vakcíny) sú typickými príkladmi parametrov, ktoré sa nezahŕňajú do PSA, ale v analýze scenárov. Vzhľadom na to, že analýza scenárov sa jednoznačne veľmi podobá jednosmernej SA, sa často robí ako súčasť jednoznačnej SA a nie je formálne rozlíšená ako taká [3]

## 12. HRQoL

### 12.1. Čo je to HRQoL?

V tejto kapitole sa budeme zaoberať kvalitou života súvisiacou so zdravím (HRQoL). Na rozdiel od všeobecnej kvality života (QoL), ktorá berie do úvahy všetky aspekty, zdravotné aj nezdravotné, našou úlohou je sledovanie len zdravotných aspektov. Sledovanie HRQoL sa začalo v období 80. rokov 20. storočia. Súviselo to s cieľom vyliečiť zranenia a predĺžiť život, resp. skrátiť dobu ochorenia. Veľkú rolu zohrala aj definícia zdravia od WHO, ktorá uvádza: „zdravie je stav úplnej fyzickej, mentálnej a sociálnej pohody a nie len neprítomnosť choroby“. Touto definíciou sa zmenil pohľad na zdravie človeka a prístup k jeho terapii [1]. V rámci systému ICF (Medzinárodná klasifikácia funkčnej schopnosti, dizability a zdravia) sú zdravotné výsledky klasifikované podľa vplyvu na funkciu tela, štruktúru tela, obmedzenia činností a obmedzenia účasti. Výsledky v oblasti zdravia, ktoré merajú telesnú funkciu, zahŕňajú merania fyziologických funkcií telesných systémov (napr. ejekčná frakcia, hladina glukózy, depresia, bolesť atď.). Výsledky, ktoré merajú telesné štruktúry, zahŕňajú merania anatomických častí a ich zložiek (napr. RTG na meranie liečenia zlomeniny, počítačová tomografia na meranie veľkosti nádoru atď.). Činnosť je definovaná ako výkon akcie, zatiaľ čo účasť je v širšom zmysle definovaná ako zapojenie do zmysluplných činností a na plnenie úloh, ktoré sú od tejto osoby sociálne alebo kultúrne očakávané. Poruchy sú problémy s telesnými funkciami alebo štruktúrami. Zhoršenie telesnej štruktúry (napr. disková hernia) alebo funkcie (napr. obmedzený rozsah pohybu) môže prispieť k obmedzeniu činností vrátane aktivít denného života, chôdze alebo riadenia vozidla, ktoré môžu tiež prispieť k obmedzeniam účasti v spoločnosti. Komplexné hodnotenie zdravia jednotlivca bude zahŕňať opatrenia telesných systémov a funkcií, ako aj obmedzenia činností a účasti v spoločnosti [3].

Už v časti, kde sme popisovali CUA, sme sa venovali hodnoteniu utilít, ktoré zlepšujú zdravie. Na ich meranie sme využívali postupy standard-gamble a time tradeoff. Vychádzalo sa z dotazníkového hodnotenia pacienta či priameho rozhovoru s pacientom. Výsledky nám preukazovali preferencie pacienta, ktoré boli v hodnotách od 0 do 1 a vďaka nim sme získali hodnotu QALY.

Pri meraní HRQoL bude postup podobný. Rozdiel je v komplexnosti dotazníkov. Výsledkom nebude zistenie len vybraných utilít, ale charakter výsledkov bude zahŕňať viacero bodov z rôznych pohľadov (mentálne zdravie, fyzické zdravie, sociálne zdravie...). Informácie môžeme získať priamo od pacienta, blízkej osoby či poskytovateľa zdravotnej starostlivosti, nesmieme ale zabúdať, že výsledky musia byť interpretované z pohľadu pacienta. Hodnotenie takto komplexných výsledkov je dosť zložitá, nakoľko nemáme len jednu výslednú hodnotu, ale viacero. Tie sa nedajú ihneď zakomponovať do vzorca, aby sme dostali výsledné číslo, ktoré by nám vypovedalo o efektívnosti či neefektívnosti intervencie [1]. V konštrukcii HRQoL je bežné, že sa stretávame s pojmami špecifické a generické. Meranie špecifické pre chorobu je prispôbené tak, aby sa zaoberalo konkrétnymi hľadiskami zdravia, ktoré sú postihnuté ochorením a sú predmetom záujmu (napríklad špecifické pre akné). Na rozdiel od toho generický nástroj meria všeobecný zdravotný stav

vrátane fyzických symptómov, funkcií a emočných rozmerov zdravia, ktoré sú relevantné pre všetky zdravotné stavy vrátane zdravých jedincov [3].

### 12.2. Všeobecné hodnotenie

Všeobecné nástroje HRQoL sú užitočné pri meraní vplyvu konkrétneho ochorenia alebo poranenia pre rôzne choroby, závažnosti a zásahy [3]. Výhodou tohto postupu je, že môžeme hodnotiť rovnako všetky choroby. Z toho vyplýva, že vo všeobecnosti síce zistíme podobnosti chorôb, ale neberieme do úvahy špecifiká, v ktorých sa odlišujú konkrétne problémy pacientov s rôznymi diagnózami. Príkladmi takýchto dotazníkov sú veľmi často používaný Medical Outcome Study Short-Form 36 (MOS-SF-36), ktorý zahŕňa (SF-12, SF-36 a SF-36 verzia 2). Číslo v tomto hodnotení znamená počet otázok, na ktoré má respondent odpovedať. Ďalšími typmi dotazníkov sú Quality of Well-Being (QWB), Scale, Sickness Impact Profile (SIP), Dartmouth COOP.

Dotazník typu SF-36 je profilom 8 konceptov, vďaka ktorým vieme určiť hodnotu fyzického a mentálneho zdravia. Dotazník obsahuje samohodnotenie zmien zdravia počas istého obdobia (rok, mesiace, dni). Boli taktiež vytvorené skrátené verzie SF-12 a SF-6, ktoré sú súčasťou novšej verzie SF-36 [1].

### 12.3. Hodnotenie špecifickej choroby

Nástroje špecifické pre chorobu reagujú na malé, ale dôležité zmeny v oblasti zdravia, na rozdiel od generických. Nástroje na meranie HRQoL špecifických pre chorobu sú zamerané na konkrétnu chorobu, a preto sa nemôžu použiť na porovnanie vplyvu jednej choroby na inú. V niektorých prípadoch sú nástroje špecifické pre chorobu tak špecifické, že porovnania medzi rôznymi populáciami v rámci tej istej choroby nie sú možné (napr. pediatrické a dospelé populácie) [3]. Pre jednotlivé choroby sú vytvorené dotazníky, ktoré odrážajú kvalitu zdravia pacientov. Príkladom môže byť AIDS Health Assessment Questionnaire (AIDS-HAQ), Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) alebo Living with Asthma Questionnaire [1].

### 12.4. Domény zdravotného stavu

Poznáme 4 hlavné dimenzie zdravia, ktoré môžu byť obsiahnuté vo všetkých HRQoL testoch: fyzické funkcie, psychické (mentálne) funkcie, sociálne funkcie/úlohy, všeobecné vnímanie zdravia. Sú to hlavné dimenzie, ktoré ovplyvňujú v najväčšej miere zdravie. Samozrejme túto skupinu môžeme ešte rozšíriť o ďalšie, napr. ekonomické alebo odborný status, náboženský status/status viery.

1. Fyzické funkcie – otázky zisťujú fyzické obmedzenia spôsobené chorobou (napríklad pri reumatickej artritíde bolesti kĺbov a obmedzenie ich pohybu).
2. Mentálne funkcie – zisťujeme dopad choroby na psychický stav pacienta (depresie, úzkosti, prípadne rôzne kognitívne poruchy).
3. Sociálne funkcie/sociálne úlohy – otázky sa sústreďujú na spoločenské postavenie jedinca, jeho schopnosť zapájať sa do procesu socializácie, vytvárania vzťahov, rodinné putá a pod.

4. Všeobecné vnímanie zdravia – otázkami tohto typu zisťujeme postoj jedinca k aktuálnemu zdravotnému stavu a očakávanie v budúcnosti [1].

### 12.5. Posudzovanie HRQoL nástrojov

Rovnako ako pri meraní utilít by mali hodnotiť používanie HRQoL meraní vykonávať vyškolení pracovníci. Mali by byť vyškolení na zhromažďovanie objektívnych a presných dát (tlak krvi, hladina cukru v krvi a pod.). Posúdenie komplikácií pacientom môže byť značne subjektívne, avšak podstatné pre objektívny názor.

Voľba nástroja by sa mala zhodovať s cieľmi lekára, výskumného pracovníka alebo tvorcu politiky. Zámerom môže byť:

1. diskriminácia medzi pacientmi s rôznou závažnosťou ochorenia v určitom časovom bode (napr. astma u stabilných a nestabilných pacientov),
2. predpovedanie výsledku pacienta (napr. funkčný stav môže predpovedať mortalitu u pacientov so srdcovým zlyhaním),
3. vyhodnotiť zmenu po zákroku (napr. ktorým pacientom s infarktom sa zlepšil stav a ktorým nie).

Na to, aby boli užitočné pri aplikovaní vo výskume a klinickom prostredí pre prvé dva zámery, musia byť nástroje presné/platné (merať, čo sa má merať – diskriminačná platnosť) a byť spoľahlivé (poskytovať konzistentné hodnotenia medzi opakovanými meraniami v stabilnej populácii). Ak je zámerom vyhodnotiť zmenu po liečbe, musí byť nástroj platný (longitudálna platnosť) a citlivý (schopný odhaliť dôležitú zmenu, aj keď veľkosť zmeny je malá). Preto je potrebné objektívne zhodnotiť tieto informácie aj na základe spoľahlivosti (reliability), presnosti/platnosti (validity) a citlivosti (responsiveness) [1].

#### 12.5.1. Spoľahlivosť (reliability)

Spoľahlivosť testov znamená, že pri opakovaní rovnakého testu u toho istého človeka (pacienta) dostaneme rovnaké výsledky (za predpokladu, že jeho zdravotný stav sa medzi dvoma meraniami nezmenil). Ak by sa výsledky líšili, test by bol nespoľahlivý. Test môžeme opakovať po akomkoľvek čase a výsledky by mali byť stále zhodné, kým sa nezmení aj jeho zdravotný stav [1]. Matematický vzťah, ktorý definuje spoľahlivosť, možno vysvetliť pomerom variability skóre medzi pacientmi k celkovej variabilite [3]. Chyba merania zahŕňa náhodné zmeny v subjekte, systematické zmeny okrem tých, ktoré sa vyskytujú medzi pacientmi, alebo obidva typy variácií v závislosti od návrhu štúdie a cieľa. Chyba merania je spôsobená akýmkoľvek faktorom, ktorý ovplyvňuje skóre merania a posúva pozorované skóre hore alebo dole náhodne alebo systematicky spôsobom, ktorý nesúvisí so skutočnými rozdielmi medzi jednotlivcami, čím sa k meraniu pridáva variabilita. Užitočné informácie o chybe merania si vyžadujú, aby boli uvedené do kontextu a kontrastovali s očakávanou zmenou alebo skutočnými rozdielmi medzi hodnotenými osobami [9]. Nástroj bez náhodnej chyby bude mať spoľahlivosť 1,0, pokiaľ existuje nejaká variabilita medzi pacientmi. Vzhľadom na nárast náhodnej chyby vo vzťahu k variabilite medzi pacientmi sa miera spoľahlivosti blíži k 0.

Vnútoraná spoľahlivosť testu poukazuje na súhlasné odpovede v rámci 2 otázok v teste. Ak sa v jednom teste pýtame na dve otázky, ktoré sa týkajú rovnakého aspektu zdravia, ich

odpoveď by mala byť zhodná. Napríklad, ak sa pýtame, či je pacient vyčerpaný a odpovie, že nie, tak aj na otázku, či je unavený, by mal odpovedať nie [1]. Pre výpočet štandardnej chyby merania (SEM) sa používa koeficient spoľahlivosti vnútornej konzistencie (R), ktorý poskytuje ľahko definovaný odhad reprodukovateľnosti jednotlivých meraní ( $SEM = \sigma(1 - R)^{\frac{1}{2}}$ ) a môže sa použiť na zistenie, či skutočná zmena nastala v rámci jednotlivca ( $\sqrt{2} \times SEM$ ). Vnútna konzistencia je veľmi obmedzená ako opatrenie spoľahlivosti, pretože sa vzťahuje len na koreláciu medzi jednotlivými položkami a nevykonáva žiadny pokus o posúdenie stupňa variability pri opakovanom meraní [3].

Spoľahlivosťou medzičlánkov sa rozumie, ak napr. pri otázkach o zdravotnom stave dieťaťa odpovedajú rodičia. Ich odpovede získavame osobitne. Porovnaním týchto výsledkov zisťujeme súhlasnosť a spoľahlivosť medzičlánkov. V bežnej praxi však dotazník často vyplní len pacient, preto tento typ analýzy nie je často vidieť [1]. Podobná je spoľahlivosť medzi hodnotiteľmi, kedy sa zisťuje miera zhody medzi rôznymi hodnotiteľmi používajúcimi rovnaký nástroj v populácii so stabilným zdravotným stavom. Literatúra obsahuje diskusiu o dizajne štúdie pre spoľahlivosť v inter- a intra- oblasti, ktorá naznačuje, že načasovanie hodnotení (napr. čas dňa), rôznymi hodnotiteľmi, poloha a pozícia pacienta môže ovplyvniť zhodu medzi hodnotiteľmi. V závislosti od nástroja môžu hodnotitelia zhodnotiť toho istého pacienta v pomerne tesných intervaloch, zatiaľ čo iné výsledky je potrebné zistiť v rôznych dňoch (napr. meranie maximálnej sily, ktorá si vyžaduje čas na zotavenie) [3].

Je treba mať na pamäti, že aj keď testy môžu byť spoľahlivé, nemusia byť presné. Ak by sme napríklad merali výšku v ambulancii u lekára, ktorý zavesí na stenu plagát s mierkou nesprávne (dajme tomu o 2 cm vyššie), budú všetky výsledky skreslené. Samozrejme budú spoľahlivé, pretože aj po opakovaných meraniach budú rovnaké, avšak budú nepresné, práve o 2 cm, ktoré pridajú na výške každému pacientovi [1].

### 12.5.2. Presnosť (validity)

Presnosť meraní znamená, že nástroj, ktorým meriame požadované vlastnosti, skutočne meria to, čo chceme. Prístroje by mali byť certifikované a správne nastavené. Napr. v laboratórnych testoch by sa mali kalibrovať pred každým meraním, aby sa predišlo chybným meraniam. Zároveň musíme mať správne nastavené hodnoty, ktoré chceme merať (napr. jednotky, v ktorých budeme merať výstupy). Nezabúdajme, že ak chceme, aby bol test presný, musí byť najprv spoľahlivý [1].

#### 12.5.2.1. Obsahová platnosť

Obsahová platnosť (Content validity) je miera, do akej nástroj pokrýva dôležité pojmy nepozorovateľného alebo skrytého atribútu, ktorý má nástroj merať. Inými slovami, je to miera, do akej je obsah meracieho nástroja adekvátnym odrazom konštruktu, ktorý sa má merať. Obsah merania PRO by sa mal prehodnotiť so zisteniami kvalitatívnej práce s cieľom zabezpečiť komplexnosť z hľadiska pacienta [9]. Teda platnosť obsahu zisťuje, či HRQoL nástroj ponúka adekvátne premenné na hodnotenie obsahu. Na kontrolu obsahu potrebujeme štandardy, voči ktorým môžeme porovnať naše výsledky. Štandardmi sú zvyčajne teoretické znalosti, dohodnuté hodnoty alebo vychádzajú zo skúsenosti odborníkov [1]. Je požadovaná zhoda medzi zainteresovanými stranami o tom, čo konštrukt/koncept predstavuje a aký jazyk sa na meranie PRO má použiť. Základná subjektivita nevyhnutne existuje medzi pacientmi,

expertmi na choroby a zainteresovanými stranami vo vzťahu k určení platnosti obsahu. ISPOR vydalo 2 správy o obsahovej platnosti. Prvá správa obsahuje 5 krokov pre správne PRO:

1. Určiť kontext použitia,
2. Vyvinúť výskumný protokol na získanie a analýzu kvalitatívnych konceptov,
3. Uviesť predstavu o vedení rozhovorov a cieľových skupinách,
4. Analyzovať kvalitatívne dáta,
5. Zdokumentovať spôsob vývoja a získania metodiky a výsledkov.

Druhá správa obsahovej platnosti zahŕňa posúdenie pochopenia respondentov a detailov nasledujúcich 2 tém:

1. Metódy na vykonávanie kognitívnych rozhovorov zameraných na pochopenie pacientov, inštrukcie pacientom a možnosť odpovedí pacientov.
2. Metódy sledovania vývoja položiek počas rôznych etáp výskumu a prípravy tohto sledovania pre podanie návrhov regulačným agentúram.

Súčasťou obsahovej platnosti je tzv. obrazová platnosť (face validity) – stupeň, v ktorom nástroj merania skutočne vyzerá ako adekvátny odraz konštrukt, ktorý má byť meraný – t. j. či zložky nástroja, ktoré sa objavia v meraní, sú primerané pre skúmanú skupinu – otázky sú jasné a nezavádzajúce/jednoznačné (neobsahujú také otázky, ktoré sú napr. pri pohybe staršej populácie obmedzené). Základným predpokladom obsahovej platnosti je komplexné pokrytie.

#### 12.5.2.2. Platnosť konštrukt (Construct validity)

Konštrukt je nepozorovateľný, predpokladaný atribút, ktorý pomáha charakterizovať alebo teoretizovať o ľudskej skúsenosti alebo stave prostredníctvom pozorovateľných postojov, správania a pocitov. Keďže sa konštrukty nedajú merať fyzickým nástrojom, používame PRO na meranie týchto abstraktných pojmov.

Platnosť konštrukt je miera, do akej je skóre meraného nástroja konzistentné s hypotézou (inými slovami s prihliadnutím na vnútorné vzťahy, vzťahy so skóre iných nástrojov alebo rozdielov medzi relevantnými skupinami). Zahŕňa budovanie a vyhodnocovanie predpokladaných vzťahov zahŕňajúcich rozsah určený na meranie konkrétneho konceptu záujmu.

Ak je nesúlady medzi PRO škálou a zamýšľaným konštruktom, môžu nastať rôzne problémy: je chybná škála – dobrý konštrukt, dobrá škála – chybný konštrukt, alebo je chybná škála aj konštrukt. Posúdenie platnosti konštrukt môže byť kvantifikované (vyčíslené) pomocou deskriptívnej štatistiky, zakreslením, vzájomnými vzťahmi alebo regresnou analýzou.

*Zbiehavá validita (Convergent validity)* sa týka toho, do akej miery sa cieľová stupnica vzťahuje na iné premenné alebo opatrenia, o ktorých sa očakáva, že budú súvisieť. Napr. predpokladáme, že pacienti s väčšou bolesťou, majú vyššiu mieru fyzického poškodenia. Často sa používa korelácia medzi 0,4 a 0,8 – menšie číslo môže znamenať, že sa merali rozdielne premenné, podobne príliš vysoké čísla znamenajú, že sa merali rovnaké premenné, a preto jedna z premenných alebo meraní je nadbytočné.



*Rozdielna validita (Divergent validity)* sa týka toho, do akej miery sa cieľová stupnica vzťahuje na iné premenné alebo opatrenia, pre ktoré sa očakáva slabý alebo žiadny vzťah (podľa predpokladanej teórie).

*Platnosť známych skupín (Known-groups validity)* je založená na tom princípe, že hodnotiaci škála záujmu by mala byť senzitívna na rozdiely medzi špecifickými skupinami subjektov, o ktorých vieme, že sú relevantným spôsobom odlišné.

#### 12.5.2.3. *Platnosť kritéria (Criterion validity)*

Platnosť kritéria zahŕňa posúdenie nástroja oproti skutočnej hodnote alebo proti inej norme naznačujúcej skutočnú hodnotu merania. Môže sa definovať ako miera, do akej sú skóre meradla primeraným odrazom zlatého štandardu. Platnosť kritéria delíme na súbežnú (Concurrent) a prediktívnu (Predictive).

*Súbežná platnosť (Concurrent validity)* zahŕňa hodnotenie skóre z cieľového merania so skóre zlatého štandardu v rovnakom čase.

*Predpokladaná platnosť (Predictive validity)* zahŕňa posúdenie, do akej miery cieľové opatrenie predpovedá zlatý štandard v budúcnosti.

Prirodzenou otázkou je: Ak už existuje vhodné kritérium, prečo prechádzať často namáhavým procesom vývoja nového opatrenia? Existuje niekoľko platných dôvodov: aktuálne kritérium môže byť príliš nákladné, invazívne, nebezpečné a časovo náročné; nové opatrenie nemusí mať svoje výsledky známe dostatočne skoro; alebo nové opatrenie môže merať niečo podobné, ale nie presne to isté, ako to, ktoré je prijaté alebo vnímané ako zlatý štandard. Posledný menovaný dôvod je zvyčajne dôvodom pre vývoj merania PRO [9].

Proces samotnej validácie (overovania platnosti) trvá dlho, nakoľko sa skúmajú nové informácie o interpretácii výsledkov. Ak však získame dostatok poznatkov o tom, že nástroj nemeria neúmyselné koncepty, ale odráža koncepciu zdravia určenú na meranie, vedci tvrdia, že nástroj je validovaný [1].

#### 12.5.3. Citlivosť

Citlivosť nástrojov HRQoL znamená, že nezistíme len určité hodnoty, ale dokážeme týmto nástrojom zistiť aj ich zmeny. To znamená, že nezistíme len zmeny u rôznych pacientov v rôznych diagnózach, ale dokážeme zistiť aj zmeny jedného pacienta v určitom období [1].

Mnohí ľudia používajú pojmy „citlivosť na zmenu“ a „schopnosť reagovať“ zameniteľne, ale podľa niektorých definícií sú dôležité rozdiely. Citlivosť na zmenu bola definovaná ako schopnosť nástroja merať skutočnú zmenu meraného stavu bez ohľadu na to, či je relevantná alebo zmysluplná pre pacienta alebo lekára. Naproti tomu schopnosť reagovať bola definovaná ako schopnosť nástroja detegovať zmenu, ktorá je pre pacienta dôležitá v stave merania, aj keď je tento rozdiel malý. Z toho vyplýva, že minimálny dôležitý rozdiel (MID) je definovaný ako najmenší rozdiel v skóre výsledku záujmu, ktorý vníma pacient alebo klinik ako dôležitý. Môže byť buď prospešný alebo škodlivý, a môže viesť pacienta alebo klinického lekára k tomu, aby zvážil zmenu v postupoch.

Veľkosť zmeny, ktorá predstavuje MID pre mnohé objektívne výsledky, môže byť pre lekára intuitívna (zmena počtu krvných doštičiek alebo sérového kreatinínu). Pre väčšinu opatrení PRO však veľkosť zmeny, ktorá predstavuje MID, nie je samozrejماً a vytvára

ťažkosti s interpretáciou výsledkov štúdií, ktoré vykazujú zmeny v PRO. V štúdiách, ktoré nevykazujú rozdiel v HRQoL, kde pacienti dostávajú liečbu oproti kontrolnej intervencii, by mali lekári hľadať dôkaz, že nástroj v predchádzajúcich vyšetreniach reagoval na malé alebo stredne veľké účinky v podobnej populácii. Pri absencii týchto dôkazov nie je známe, či bol zásah neúčinný alebo či nástroj nereagoval [3].

Vo všeobecnosti musí mať HRQoL analýza dostatok respondentov, ako to platí pri väčšine testov. Taktiež by nemali byť príliš dlhé pre praktickosť prieskumu. Výskumníci musia zvoliť vhodný počet získavaných informácií tak, aby sa odľahčilo bremeno pacientov. Zároveň musia dbať na správny výber nástrojov, aby získali potrebné informácie pre záverečné výstupy [1].

Ako už bolo uvedené, hodnotenie efektívnosti na základe HRQoL je zložité. Pre priame použitie výsledkov HRQoL ale môžu nastať viaceré situácie. Jednou z najpodstatnejších je, ak by bola skúmaná intervencia rovnako nákladná alebo mala nižšie náklady, vykazovala by výrazné zlepšenie aspoň v jednej doméne a zároveň by nemala horšie výsledky v ostatných doménach, bola by takáto intervencia efektívna. V iných prípadoch by sme mohli vytvoriť tabuľku nákladových dopadov a porovnať ich. V jednom stĺpci by boli náklady a v druhom následky [1].

## 12.6. Preferenčne založený systém klasifikácie

Systém klasifikácie založený na preferenciách je zmiešaným hodnotením utilít a HRQoL metód. Ako sme už spomínali, metódy na získavanie hodnoty utilít, prípadne preferenčných hodnôt zdravia môžu byť časovo náročné, zatiaľ čo HRQoL nepripúšťa, aby metódy trvali príliš dlho. Zmiešaním týchto dvoch postupov dostaneme alternatívu, ktorá nám umožní pomocou HRQoL vyjadriť číselné hodnoty preferencií – získame tak preferenčne založený systém klasifikácie zdravia.

Týmto postupom získame hodnoty od pacientov, rovnako ako v predchádzajúcich prípadoch. Potom ich môžeme porovnať s hodnotami získanými zo zberu dát od obyvateľstva, prípadne komunity, ktorá má rovnakú diagnózu. Najčastejšie používanými metódami sú EuroQoL 5D (EQ-5D), Short-Form 6D (SF-6D) a Health Utilities Index 3 (HUI3) [1].

### 12.6.1. EQ-5D

Metóda EuroQoL 5D pozostáva z 5 domén (ako napovedá už číslo 5 v názve): pohyblivosť, starostlivosť o seba, bežné činnosti, bolesť/nepohodlie, úzkosť/depresie. Každá z týchto domén môže byť vyjadrená tromi stupňami (1 – bez problémov, 2 – mierne problémy, 3 – extrémne problémy). V kombinácii všetkých možností môžeme získať 243 rôznych stavov (ak by sme pridali aj stav bezvedomia a okamžitej smrti dostali by sme 245). Keďže na hodnotenie jednotlivých domén používame len 3 stupne, stáva sa, že niektorí pacienti označia všetky stupne hodnotou 1. To by znamenalo, že sú úplne zdraví. Tento stav sa však označuje ako stropný efekt, ktorý má diferencovať pacientov s dobrým zdravým, ale nie perfektným. V dôsledku toho, je skóre EQ-5D u pacientov vyššie v porovnaní s inými metódami. Testovanie je dnes už ale rozšírené na nový test EQ-5D-5L, ktoré pozostáva z 5 bodového hodnotenia (1 – bez problémov, 2 – nepatrné problémy, 3 – mierne problémy, 4 – vážne problémy, 5 – extrémne problémy) [1].

### 12.6.2. SF-6D

Táto metóda je odvodená od už spomínaných metód SF-36, SF-12 HRQoL. SF-6D pozostáva zo šiestich domén: fyzické činnosti, obmedzenie úloh/rolí, sociálne činnosti, bolesť, mentálne zdravie, vitalita. Každá z nich má 4-6 možností vyjadrenia aktuálneho stavu, kombináciou ktorých dostávame 18 000 možností zdravotných stavov [1].

### 12.6.3. HUI3

Metóda bola vyvinutá v Kanade. Najčastejšie využívaný typ HUI3 pozostáva z 8 atribútov: zrak, sluch, reč, pohyblivosť, obratnosť, emócie, kognitívne vlastnosti, bolesť. Na vyjadrenie stavu môžu pacienti použiť škálu 5-6 stupňov.

Dnešný výskum sa zameriava skôr na špecifické choroby, prípadne špecifické podmienky zdravia. Získaním takýchto hodnôt získame zároveň relevantnejšie informácie ako zo všeobecných preferenčne založených metód [1].

## 12.7. Patient-Reported Outcomes (PRO)

Dokument FDA o hodnotení PRO z roku 2009, definuje PRO ako „meranie akéhokoľvek aspektu pacienta, ktoré pochádza priamo od pacienta.“ Pacientom môžu byť merané symptómy (napr. bolesť, dýchavičnosť), celkový obraz o zdravotnom stave (depresia, astma) alebo pocity sprevádzajúce chorobu (strach zo zhoršenia stavu, pocit, že je iný ako ostatní ľudia) [1].

Výsledky pacientov (PRO) sú priamym subjektívnym hodnotením pacientov o aspektoch ich zdravia vrátane symptómov, funkcie, emočnej pohody, kvality života, užitočnosti a spokojnosti s liečbou. PRO požaduje od pacientov, aby zhodnotili vplyv a funkčné dôsledky ochorenia alebo liečby tak, aby odrážali ich interpretáciu skúseností, ktoré sú ovplyvnené ich vnútornými štandardmi, vnútornými hodnotami a očakávaniami. Preto poskytujú PRO jedinečné informácie, ktoré nie sú dostupné z iných zdrojov.

Priame meranie zdravia z pohľadu pacienta je čoraz viac používaným výsledkom merania v klinickom skúšaní. Tento jav odzrkadľuje prechod od exkluzívneho dôrazu na bezpečnosť a účinnosť a z výskumu, ktorý sa v minulosti zamerával úzko na laboratórne a klinické ukazovatele chorobnosti. Meranie skúseností pacientov a miera, v akej môžu fungovať vo svojich každodenných činnostiach, je rozhodujúca, ak hlavným cieľom liečby je zlepšenie toho, ako sa pacient cíti. V skutočnosti, aj keď cieľom liečby je zníženie výskytu zdanlivo priamych výsledkov (ako je mozgová príhoda alebo infarkt myokardu), zachytenie variability funkcie a pocitov pacientov poskytne dôležité doplnujúce informácie, ak sa variabilita závažného nepriaznivého morbidného výsledku mení (napr. mierna verus ťažká mozgová príhoda) [3].

### 13. Rozhodovacie analýzy

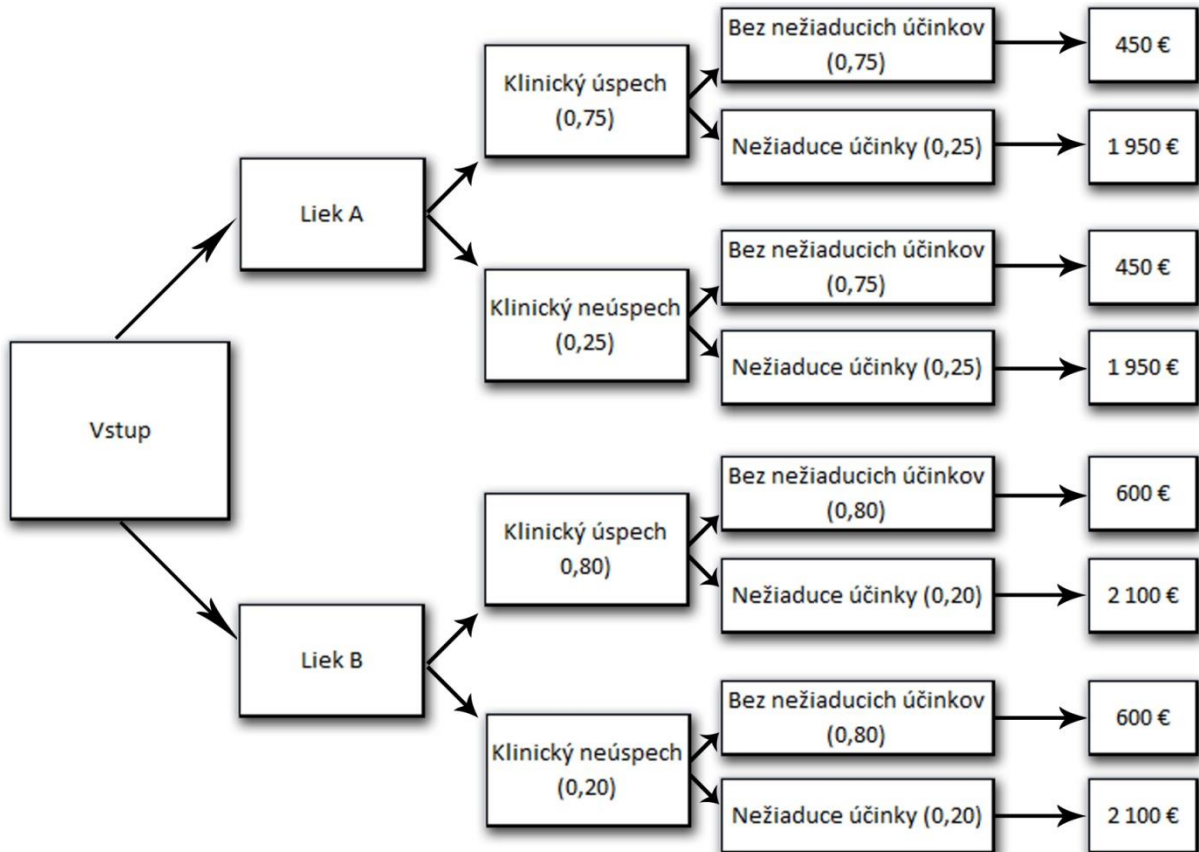
Rozhodovacie analýzy slúžia ako analytická metóda pre porovnávanie rôznych variácií rozhodnutí. Graficky znázorňujú jednotlivé alternatívy a možnosti ich výstupov. Zároveň kalkuluje pravdepodobnosti úspechu/neúspechu týchto alternatív. Rozhodovacie analýzy sú podstatným faktorom pri prijímaní zložitých rozhodnutí, kde existuje neistota v niektorých informáciách.

Realizáciu týchto analýz uľahčujú dostupné počítačové softvéry. Pri publikovaní informácií obsahujúcich tieto analýzy, musia byť k dispozícii graficky znázornené rozhodnutia a výsledky. Na uskutočnenie rozhodovacej analýzy poznáme pár krokov, ktoré by sme mali dodržať:

1. **Identifikácia špecifického rozhodnutia** – na získanie tejto informácie musíme zodpovedať tieto otázky: Aký je cieľ štúdie? Aký časový úsek bude hodnotený? Z akej perspektívy analýzu vykonáme?
2. **Uviest' alternatívy** – v ideálnom prípade by mali byť uvedené najlepšie alternatívy, ktoré sú momentálne dostupné. Pri inovatívnych liečivách môžu firmy použiť aktuálne používanú metódu. Je vhodné do alternatív zahrnúť viac ako 2 metódy, ak sú dostupné. Často sa stáva, že nové liečivo/postup sa hodnotí s možnosťou ničnerobenia.
3. **Nakresliť štruktúru rozhodovacej analýzy** – čiary smerujú k rozhodovacím bodom – uzlom (od ktorých vedú vetvy/ramená rozhodovacieho stromu). Uzly môžu predstavovať uzly výberu, uzly šance alebo terminálne uzly. V uzloch sa rozhoduje, ktorým „smerom“ sa vydáme. Môžu nastať 3 situácie: v uzle je možnosť voľby (terapia A alebo terapia B); v uzle je šanca na istý stav (možnosť vyliečenia alebo nežiaduce účinky či iné udalosti); terminálny uzol reprezentuje finálny výsledok našich rozhodnutí (upravené QALY, ušetrené financie a pod.) – pre každú uvažovanú možnosť musia byť rovnaké. Jednotlivé typy uzlov môžeme označiť rôznymi geometrickými útvarmi: štvorce, trojuholníky, kruhy.
4. **Uviest' možné náklady, výsledky a pravdepodobnosti** – pre všetky možnosti by sme mali získať informácie o pravdepodobnosti výskytu a o ich následkoch. Zároveň každej možnosti priradíme číselnú hodnotu. Súčet hodnôt v jednotlivom uzle musí byť 1. Výsledky prezentujeme ako peňažné jednotky, utility, alebo oboje. Publikácie s rozhodovacími analýzami by mali poskytnúť zoznam všetkých pravdepodobností, odhadov a výsledkov, a taktiež pôvod týchto informácií.
5. **Uskutočniť kalkuláciu** – pravdepodobnosť, že pacient dosiahne terminálny stav niektorého uzla vyrátame tak, že vynásobíme pravdepodobnosti každej vetvy od výberového uzla po terminálny uzol. Pri výpočte nákladov sčítame všetky náklady v jednotlivých vetvách, cez ktoré sme sa dostali od výberového uzla k terminálnemu. Celkové náklady vynásobíme celkovou pravdepodobnosťou pre každý terminálny uzol jednej možnosti a sčítame ich. Takto získame konečné číslo pre porovnanie dvoch/viaceroch možností.

6. **Uskutočniť analýzu senzitivity** – keďže na zostavenie modelov sme použili odhady, je pravdepodobné, že modely nebudú úplne presné a očakávame isté odchýlky od skutočnosti. Z toho dôvodu je potrebné vykonať analýzu senzitivity [1].

*Príklad:* Uvažujme, že máme dva lieky. Liek A stojí 450 € a liek B 600 €. Náklady spojené s nežiaducimi účinkami sú pre oba lieky rovnaké a to 1 500 €. Pravdepodobnosť výskytu nežiaducich účinkov u lieku A je 25% a u lieku B 20%.



Tabuľka 14. Výpočet nákladov a pravdepodobností v rozhodovacej analýze

Výstup	Náklady (€)	Pravdepodobnosť	Náklady x pravdepodobnosť (€)
<b>Liek A</b>			
Úspech bez NÚ	450	$0,75 \times 0,75 = 0,5625$	253,125
Úspech s NÚ	$450 + 1\,500 = 1\,950$	$0,75 \times 0,25 = 0,1875$	365,625
Zlyhanie bez NÚ	450	$0,25 \times 0,75 = 0,1875$	84,375
Zlyhanie s NÚ	$450 + 1\,500 = 1\,950$	$0,25 \times 0,25 = 0,0625$	121,875
<b>Celkovo pre liek A</b>		<b>1,00</b>	<b>825</b>
<b>Liek B</b>			
Úspech bez NÚ	600	$0,8 \times 0,8 = 0,64$	384
Úspech s NÚ	$600 + 1\,500 = 2\,100$	$0,8 \times 0,2 = 0,16$	336
Zlyhanie bez NÚ	600	$0,2 \times 0,8 = 0,16$	96
Zlyhanie s NÚ	$600 + 1\,500 = 2\,100$	$0,2 \times 0,2 = 0,04$	84
<b>Celkovo pre liek A</b>			<b>900</b>

## 14. Markovove modely

### 14.1. Charakteristika Markovovho modelovania

Vďaka rozhodovacím stromom z predchádzajúcej časti dokážeme prezentovať jednoduché modely s krátkodobým trvaním. Ak ale potrebujeme vytvoriť model, ktorý by bral do úvahy dlhšie časové obdobie a zároveň umožňoval prechody medzi jednotlivými zdravotnými stavmi, rozhodovacie stromy nám nebudú stačiť. Pre takýto prípad tu máme Markovove modely. V každom časovom období sú určené stavy, ktoré môžu nastať. Po každom časovom období (nazývané aj cykly) sa môže pacient dostať z jedného stavu do druhého a naopak. Jediná výnimka je terminálne štádium, ktoré je zvyčajne smrť. Všetky možnosti majú isté percento pravdepodobnosti, ktorým vieme odhadnúť, koľko pacientov sa kam presunie [1].

### 14.2. Prechody a procesy

#### 14.2.1. Stochastické procesy

Markovov proces je špeciálny typ stochastického modelu. Stochastický proces je matematický systém, ktorý sa časom vyvíja s určitým prvkom neistoty. To kontrastuje s deterministickým systémom, v ktorom model a jeho parametre úplne konkretizujú výsledky. Najjednoduchším príkladom stochastického procesu je hod mincou. Keď hádžeme mincou niekoľkokrát a vytvoríme o tom záznam (H – hlava, Z – znak), môžeme dostať napr. sekvenciu HZHHZZHHZHZZHHZZHHZZH. Pri každom hodení mincou padne buď „H“ alebo „Z“, každé s pravdepodobnosťou 1:2. Ďalším vhodným príkladom je hod hracou kockou. Každý hod je nezávislý od všetkého predtým, pretože kocky a mince nemajú pamäť na predchádzajúce výsledky [3].

#### 14.2.2. Markovové procesy

V Markovovom modeli sa pravdepodobnosť výsledku skúšky mení v závislosti od aktuálneho výsledku (všeobecne známy ako „stav“). Andrej Andreevich Markov, ruský matematik, pôvodne charakterizoval uvedené procesy v prvej dekáde 20. storočia. To, ako model funguje, môžeme vidieť na jednoduchom príklade. Máme úradníka, ktorý prideli formuláre hlásenia prípadu trom recenzentom: Larrymu, Maureenovi a Nellovi. Pracovník priradí recenzentom prípady pomocou zvláštnej metódy. Ak bol posledný prípad daný Larrymu, úradník priradí nový prípad Larrymu, Maureenovi alebo Nellovi s rovnakou pravdepodobnosťou. Maureen nikdy nedostane dva prípady v rade; po Maureenovi, úradník priradí ďalší prípad Larrymu s pravdepodobnosťou 1/4 a Nellovi 3/4. Po tom, čo Nell dostane prípad, ďalší prípad ide Larrymu s pravdepodobnosťou 1/2 a Nellovi a Maureenovi 1/4. Preto musí byť známe posledné zadanie (Larry, Maureen, alebo Nell) na určenie pravdepodobnosti aktuálneho priradenia [3].

#### 14.2.3. Pravdepodobnosti prechodu

Tabuľka 14 ukazuje toto správanie ako maticu pravdepodobností prechodu. Každá bunka v tabuľke 14 ukazuje pravdepodobnosť priradenia prípadu recenzentovi, ktorý je uvedený na začiatku stĺpca, ak posledný prípad bol priradený recenzentovi uvedenému v hlavičke riadku. Matica  $n \times n$  je pravdepodobnostná matica, ak každý prvok riadku je

nezáporný a každý riadok dáva súčet 1. Pretože nadpisy riadkov a nadpisy stĺpcov odkazujú na stavy procesu, tabuľka 14 je špeciálna forma matice pravdepodobnosti – matica pravdepodobnosti prechodu. Tento stochastický model sa líši od nezávislých skúšok kvôli Markovovým vlastnostiam: rozdelenie pravdepodobnosti budúcich stavov stochastického procesu závisí od aktuálneho stavu (len od súčasného stavu, nie z predchádzajúcej prirodzenej histórie). To znamená, že nie je potrebné vedieť, čo sa stalo s pridelovaním v minulosti, iba komu bol naposledy pridelený prípad. Napríklad, ak Larry dostal posledný prípad, nasledujúci bude pridelený ktorémukol'vek z troch recenzentov s rovnakou pravdepodobnosťou [3].

Tabuľka 15. Tabuľka pravdepodobnosti priradenia prípadu

Súčasný	Nasledujúci		
	Larry	Maureen	Nell
Larry	0.333	0.333	0.333
Maureen	0.250	0.000	0.750
Nell	0.500	0.250	0.250

### 14.3. Postupy v Markovovom modelovaní

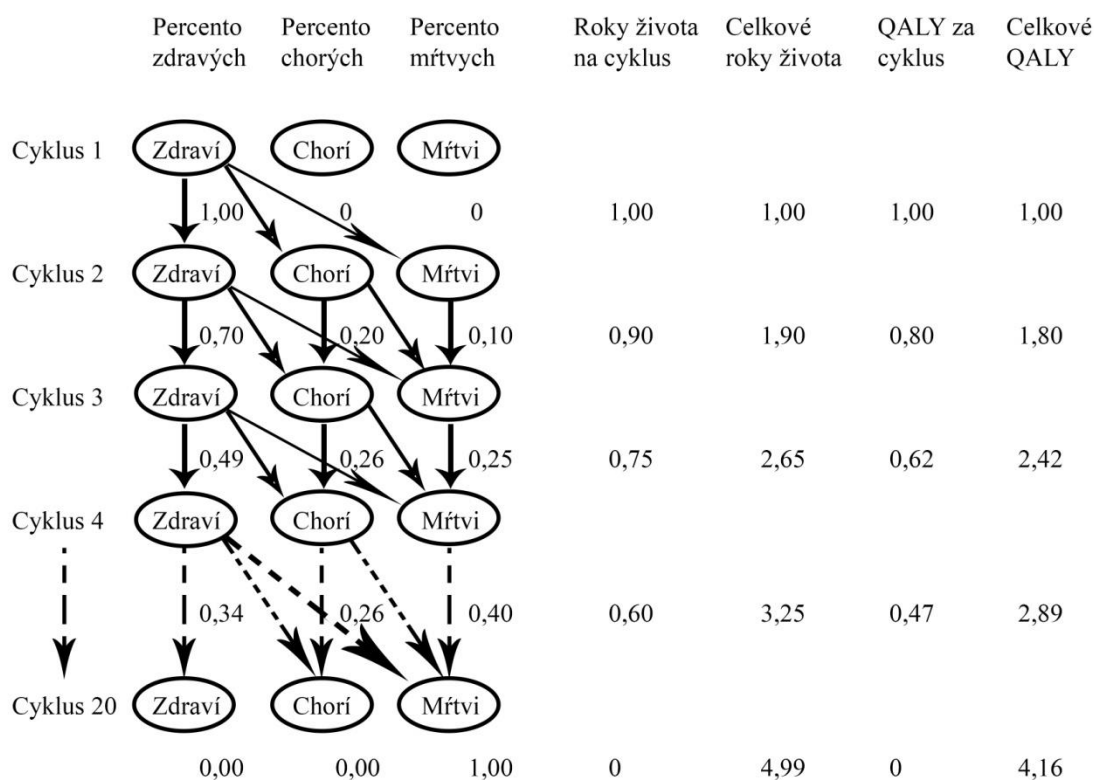
Aj pre Markovovo modelovanie máme isté postupy, ktoré pozostávajú z piatich krokov:

1. **Výber zdravotných stavov, ktoré predstavujú možný výstup, pre každú intervenciu** – mali by sa vymedziť vzájomne sa vylučujúce zdravotné stavy. Pacient nemôže byť počas jedného cyklu vo viacerých zdravotných stavoch. Je preto potrebné vymedziť stavy tak, aby nedochádzalo k sporným momentom (príkladom môžu byť stavy: zdravie, choroba a smrť). Zvyčajne sa na grafické znázornenie používajú kruhové alebo oválne bublinové diagramy. Dĺžka cyklu je vyjadrená na ľavej strane diagramu.
2. **Určiť možné prechody medzi jednotlivými stavmi** – možné prechody medzi stavmi sa určia na základe klinických informácií. Určí sa, či je vôbec možné, aby pacienti prechádzali z jedného stavu do druhého. Ak napríklad nastane smrť, nazýva sa to absorpčný (terminálny) stav. Absorpčný stav znamená, že pacient sa ďalej nemôže presúvať do iného zdravotného stavu. Možnosti prechodu, ktoré umožňuje daný zdravotný stav, graficky znázorňujeme šípkami. Ako vidíme na grafickom príklade, na začiatku je celá skupina pacientov zdravá. Môžu sa dostať do stavu choroby, alebo do stavu smrti. V ďalšom cykle už je viacero možností. Pacienti, ktorí boli zdraví, môžu naďalej ostať zdraví, môžu ochoreť alebo zomrieť. Okrem toho pacienti, ktorí ochoreli v cykle 1, sa môžu uzdraviť a prejsť tak znova do stavu zdravia, alebo môžu byť ďalej chorí, prípadne môžu zomrieť. Ako sme už uviedli, pacienti, ktorí sú v stave smrti tam ostanú. Nemôžu sa presúvať do iných stavov a ich počet bude postupne narastať. Navyše ale existujú zdravotné stavy, ktoré sú absorpčné a nie je to výlučne smrť. Sú to všetky nevyliciteľné choroby, ktoré vieme udržiavať v norme, avšak nepoznáme na nich liek (diabetes mellitus, hypertenzia, AIDS a pod.).
3. **Stanoviť dĺžku jedného cyklu a množstvo sledovaných cyklov** – dĺžka cyklu je závislá od typu modelovanej choroby. Ak ide o akútne stavy môže stačiť na zistenie



d’alších chorých jeden týždeň. V prípade chronických ochorení je bežne používaná dĺžka cyklu jeden rok. Aj počet cyklov závisí na klinickom význame modelovania. Môžeme sledovať prežívanie pacientov, alebo zvoliť časové obdobie, kým sa určité percento zo sledovaných nedostane do absorpčného stavu.

4. **Odhadnúť pravdepodobnosť prechodov medzi stavmi** – pravdepodobnosť prechodu sa využíva na stanovenie množstva pacientov, ktorí sa môžu presunúť z jedného stavu do druhého. Tieto čísla vychádzajú z predchádzajúcich výskumov alebo z panelových odhadov odborníkov.
5. **Odhadnúť náklady a výsledky pre každú možnosť** – pre každý zdravotný stav by sa mali určiť výstupy a ich hodnota. Ak je sledovaným parametrom predĺženie života alebo jeho záchrana, a pre každý cyklus je to 1 rok, dostane pacient, ktorý prežije, hodnotu 1,0. To platí pre každý cyklus. Je potrebné, aby sa v každom cykle upravila kvalita zdravia pre daný rok. V príklade môžeme vidieť, že stav zdravia má hodnotu 1,0; stav choroby 0,5 a stav smrti 0. Celkové náklady a výsledky sú potom sumárom všetkých cyklov. Keďže zvyčajne modelujeme prípady na viac rokov, je potrebné náklady a výstupy diskontovať.



Príklad výpočtu:

Z cyklu 1 do cyklu 2

70 % zo 100 % ostane zdravých = 70 % zdravých

20 % zo 100 % ochorie = 20 % chorých

10 % zo 100 % zomrie = 10 % mŕtvych

Z cyklu 2 do cyklu 3

70 % zo 70 % ostane zdravých = 49 % zdravých

20 % zo 70 % ochorie (14 %) + 60 % z 20 % ostane chorých (12 %) = 26 % chorých  
10 % zo 70 % zomrie (7 %) + 40 % z 20 % zomrie (8 %) + 10 % z minulého cyklu = 25 % mŕtvych

Z cyklu 3 do cyklu 4

70 % zo 49 % ostane zdravých = 34 % zdravých

20 % zo 49 % ochorie (10 %) + 60 % z 26 % ostane chorých (16 %) = 26 % chorých

10 % zo 49 % zomrie (5 %) + 40 % z 26 % zomrie (10 %) + 25 % z minulých cyklov = 40 % mŕtvych

QALY kalkulácia

Cyklus 1 = 100 % x 1,0 QALY = 1,00 QALY

Cyklus 2 = 70 % x 1,0 QALY + 20 % x 0,5 QALY = 0,80 QALY

Cyklus 3 = 49 % x 1,0 QALY + 26 % x 0,5 QALY = 0,62 QALY

Cyklus 4 = 34 % x 1,0 QALY + 26 % x 0,5 QALY = 0,47 QALY

Markovove modely sú podstatne zložitejšie ako rozhodovacie stromy, avšak sú aj menej transparentné. Dnes je snaha vyvinúť modely, ktoré by kombinovali komplexnosť a transparentnosť. Jednou z hlavných nevýhod modelovania podľa Markova je takzvané nepamätanie si predchádzajúcich stavov. Každý cyklus berie do úvahy len pravdepodobnosť prechodu zo stavu do stavu bez ohľadu na to, v akom stave bol pacient v predchádzajúcom cykle. Keďže pacienti zvyčajne netrpia len jednou chorobou, anamnéza je podstatný článok pri vývoji choroby a jej progresse či ústupe. Pokročilejšie a komplexnejšie metódy výpočtov, ako sú tunelové stavy, umožňujú zohľadnenie stavov z predchádzajúcich cyklov. Často sa tiež stáva, že sledovanie a modelovanie prebieha počas krátkeho obdobia, čím sa zhoršuje možnosť extrapolácie výsledkov na dlhšie obdobie [1].

#### 14.4. Konštantné a variabilné pravdepodobnosti prechodov

V našom prípade sme pri všeobecnej schéme uvádzali konštantné pravdepodobnosti prechodov v každom cykle. Tieto pravdepodobnosti však nemusia byť presné, ak máme zo skúsenosti iné informácie. Počas dlhšieho obdobia môže nastať situácia, že prvých pár rokov bude pravdepodobnosť, že pacient nebude mať príznaky a bude zdravý 95%, avšak po pár rokoch sa môže táto pravdepodobnosť znížiť napr. na 80%. Podobne môžeme prepojiť aj starnutie populácie, kde sa po istom období zvyšuje šanca na to, že pacient zomrie. Teda zvýši sa pravdepodobnosť, čím sa zároveň znižujú pravdepodobnosti ostatných možností. Vždy by sa mali pravdepodobnosti všetkých stavov opierať o reálne klinické dáta [1].

#### 14.5. Metódy výpočtov

Základnými metódami na určenie výsledkov z Markovových modelov sú: kohortová simulácia a Monte Carlo simulácia.

*Kohortová simulácia* pracuje s hypotetickou skupinou (kohortou) pacientov. Všetci pacienti začínajú zvyčajne v rovnakom zdravotnom stave. Prechody môžu byť vždy konštantné, ak použijeme Markovov reťazový model alebo sa môžu meniť, ak použijeme Markovovu analýzu procesu. Prechody sa aplikujú v každom cykle a počty pacientov v každom cykle sa sumarizujú pomocou maticovej algebry. Zahrnúť môžeme aj diskontné

sadzby pre náklady a výstupy. Kohortové simulačné modely, podobne ako rozhodovacie analýzy sa označujú ako deterministické analýzy. Deterministické preto, že pravdepodobnosti aj náklady sú stanovené čísla a ich variabilita sa neberie do úvahy.

*Simulácia Monte Carlo* je stochastickým typom analýzy. Zohľadňuje variabilitu na úrovni pacienta. Pacienta prevedieme cez model samostatne a zistíme tak individuálne výsledky pre daného pacienta. Postupne prevedieme modelom jedného pacienta po druhom a získame viacero variácií v modeli. Tieto rozdiely vzniknú na základe rôznych odpovedí z dôvodu náhodnosti výberov v uzloch. Ak by sme naraz uskutočnili model na veľkej skupine pacientov, výsledky by sa veľmi približovali výsledkom kohortovej simulácie. Prvotná simulácia Monte Carlo (nazývaná aj mikrosimulácia) sa používa na zohľadnenie variability pacientov v medicínskej praxi. Simulácia druhého rádu sa používa na odhalenie neistoty štatistických parametrov [1].

#### **14.6. Korekcia v priebehu cyklov**

V našich modeloch sme popísali stav, kedy pacienti zotrvali počas celého cyklu v jednom stave a prechody nastali na konci cyklu. V skutočnosti ale pacienti môžu prejsť z jedného stavu do druhého aj počas prebiehajúceho cyklu. Prispôsobenie tohto stavu sa docieľuje tým, že sa náklady a výsledky prvého a posledného cyklu vydedia dvomi [1].

## 15. Retrospektívne analýzy

Ak klinickí pracovníci alebo rozhodovacie štruktúry potrebujú zistiť informácie o účinnosti alebo pôsobnosti niektorých intervencií, hľadajú informácie, ktoré by im pomohli. Na získanie informácií môžu poslúžiť randomizované klinické štúdie, observačné štúdie (retrospektívne a prospektívne, meta analýzy alebo panely odborníkov. V nasledujúcej časti sa budeme zaoberať len prvými dvoma spomínanými [1].

### 15.1. Randomizované klinické skúšky (RCT)

Randomizované klinické skúšky sú zaradené na vrchol klinických štúdií, pretože poskytujú najsilnejší dôkaz o účinnosti liečiva. Ako už naznačuje názov, pacienti sú do štúdie vybraní náhodne, čím by sa v štúdiu mali objaviť rôzni pacienti a nešpecifikuje sa to na určitý úzky okruh pacientov. Pacienti pri tom dostávajú buď skúmané liečivo, alebo iný liek, prípadne placebo. Ak sú pacienti zaradení do svojej skupiny náhodne, je veľká pravdepodobnosť, že v rôznych skupinách docielime podobné zloženie. Ak sa zistia rozdiely v týchto skupinách, proces randomizácie utvrdzuje dôveru, že výsledky sú zapríčinené účinnosťou liečiva a nie charakteristikou pacientov.

Výhodou uvedených skúšok je jednoznačne randomizácia testov. Avšak prítomných je viacero nevýhod. Výber pacientov môže ovplyvniť výsledky skúšok. Napríklad vylúčenie pacientov s inými chorobami môže spôsobiť, že neodhalíme pôsobenie liečiva v prípade komorbidít. Rovnako nemusíme odhaliť všetky nežiaduce účinky liečiva. Skúšky sa často prevádzajú za krátke časové obdobie, čo znova môže zvýšiť neurčitost' nežiaducich účinkov v neskoršom štádiu. Tiež nemôžeme presne určiť, ako bude pôsobiť liečivo na chronické choroby [1].

### 15.2. Observačné štúdie (pozorovacie)

Tento typ štúdií sleduje účinky terapie v reálnom čase. Pacienti teda nie sú vybraní náhodne, ale poznáme pacienta, ktorého liečime a vieme aj, čím ho liečime. Získavame informácie, ako účinkuje daný postup na určitého pacienta. Retrospektívnou štúdiou hodnotíme výsledky liečby, ktoré už nastali. Presne vieme o pacientovi, akou liečbou prešiel a vieme zhodnotiť závery. Môže tiež nastať situácia, že liečba zlyhá a musíme nastaviť inú liečbu. Ťažko chorí pacienti, ktorí nereagujú na žiadnu liečbu, môžu vďaka tomu dostať novšie lieky.

Nevýhodou observačných štúdií je, že výsledky môžu byť neúplné, nepresné alebo skreslené. Databázy totiž pozostávajú len z informácii od pacientov či zdravotných poisťovní. Ich zhromažďovanie a používanie sa väčšinou obmedzuje na úhradu liečby. Neúplnosť informácií môže nastať, keď pacient počas liečby zmení zdravotnú poisťovňu. Rovnako, ak pacient zaplatí za časť terapie vlastnými zdrojmi, nemáme úplne informácie o všetkých častiach, ktoré mohli prispieť k zmene zdravotného stavu. Problém môže nastať aj pri uvádzaní diagnóz, či ich zámernom vynechávaní a menení kvôli úhradovým mechanizmom. V prípade, že by sa aj podarilo získať pomerne presné informácie, prichádza možnosť zaujatosti k určitým postupom či liekom. Nevieme ani určiť namerané rozdiely – napr. dodržiavanie terapie v minulosti. Nevieme tiež odhadnúť anamnézu v rodine, fajčenie či iné

pridružené ochorenia. Ak sú skupiny pacientov na začiatku odlišné, môže to spôsobiť meranie výsledkov založených na týchto rozdieloch. Na zníženie dopadu zistených odchýlok máme k dispozícii niekoľko štatistických výpočtov, ktoré by mali korigovať naše výsledky [1].

## **16.Záver**

Vážený čitatelia, ak ste sa dostali až k tejto časti publikácie, znamená to, že ste zvládli základy farmakoekonomiky a mali by ste sa vedieť orientovať v základných pojmoch a postupoch. Zároveň by ste mali byť schopní pochopiť a vyhľadávať dôležité informácie o aktuálnom dianí v tejto oblasti. Veríme, že manuál Vás zaujal natoľko, že budete naďalej rozvíjať svoje znalosti a schopnosti.

## 17.Zoznam tabuliek

TABUĽKA 1. PREHLAD FARMAKOEKONOMICKÝCH ANALÝZ A ICH VSTUPOV A VÝSTUPOV .....	8
TABUĽKA 2. PREHLAD MOŽNOSTÍ PREZENTÁCIE VÝSLEDKOV CEA.....	23
TABUĽKA 3. ILUSTRÁCIA NÁKLADOVEJ EFEKTIVITY V TABUĽKE .....	23
TABUĽKA 4. HODNOTY NÁKLADOV A EFEKTÍVNOSTI STRATÉGIÍ MANAŽMENTU CHRÍPKY .....	25
TABUĽKA 5. STRATÉGIE ZORADENÉ PODĽA NÁKLADOV .....	26
TABUĽKA 6. ZOSTÁVAJÚCE STRATÉGIE, PO ODSTRÁNENÍ STRIKTNE PREKONANÝCH .....	26
TABUĽKA 7. VÝPOČET POMERU ICER .....	26
TABUĽKA 8. ODSTRÁNENIE STRATÉGIÍ V DÔSLEDKU ROZŠÍRENEJ DOMINANCIE .....	27
TABUĽKA 9. ZHRNUTIE ÔSMYCH NOVÝCH ZÁSAHOV PRI VÝBERE S OBMEDZENÝM ROZPOČTOM .....	37
TABUĽKA 10. RIEŠENIE PROBLÉMU VÝBERU NÁKLADOVOU EFEKTÍVNOSŤOU .....	37
TABUĽKA 11. RIEŠENIE PROBLÉMU VÝBERU S ROZDIELNYM VPLYVOM NA ROZPOČET .....	38
TABUĽKA 12. FAKTORY URČUJÚCE OCHOTU HRADIŤ ZDRAVOTNÉ VÝDAJE Z VEREJNÝCH PROSTRIEDKOV [7] .....	42
TABUĽKA 13. ASPEKTY, KTORÉ JE POTREBNÉ ZVÁŽIŤ PRI DIZAJNE BIA [8] .....	42
TABUĽKA 14. VÝPOČET NÁKLADOV A PRAVDEPODOBNOTÍ V ROZHODOVACEJ ANALÝZE .....	62
TABUĽKA 15. TABUĽKA PRAVDEPODOBNOTI PRIRADENIA PRÍPADU.....	64

## 18. Citované diela

- [1] K. L. Rascati, *Essentials of Pharmacoeconomics*, Second edition ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2014.
- [2] M. F. Drummond, M. J. Sculpher, K. Claxton, G. L. Stoddart a G. W. Torrance, *Methods for Economic Evaluation of Health Care Programmes*, New York: Oxford University Press, 2015.
- [3] R. J. Goldberg Arnold, *Pharmacoeconomics From Theory to Practice*, R. J. Goldberg Arnold, Ed., Boca Raton, FL : CRC Press, 2010.
- [4] G. Kobelt, *Health Economics: An Introduction to Economic Evaluation*, Third Edition ed., London: Office of Health Economics, 2013.
- [5] D. Newby a S. Hill, „Use of pharmacoeconomics in prescribing research. Part 2: cost-minimization analysis – when are two therapies equal?“, *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, zv. 28, pp. 145-150, 2003.
- [6] J. von Neumann a O. Morgenstern, *Theory of games and economic behavior*, Princeton, NJ: Princeton University Press, 1944.
- [7] T. Doležal, M. Prokeš, T. Sechser, J. Skoupá, J. Švihovec a A. Tichopád, *Základy farmakoekonomiky pro lékaře, lékárníky a další pracovníky ve zdravotnictví*, Praha: ČFES, 2007.
- [8] S. D. Sullivan, J. A. Mauskopf, F. Augustovski, J. J. Caro, K. M. Lee, M. Minchin, E. Orlewska, P. Penna, J.-M. Rodriguez Barrios a Wen-YiShau, „SPRÁVA PRACOVNEJ SKUPINY ISPOR: Analýza dopadu na rozpočet – princípy správnej praxe: správa 2. pracovnej skupiny ISPOR z roku 2012 pre analýzu dopadu na rozpočet.“ *Value In Health*, %1. vyd.17, 2014.
- [9] J. C. Cappelleri, K. H. Zou, A. G. Bushmakín, J. M. J. Alvir, D. Alemayehu a T. Symonds, *Patient-Reported Outcomes: Measurement, Implementation and Interpretation*, Boca Raton: Chapman and Hall/CRC, 2016.



