

9. Analýza nákladovej efektívnosti (CEA)

6MMEH1

Metody ekonomického hodnocení zdravotnických programů

doc. Ing. Peter Pažitný, MSc. PhD.



EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání

MŠMT
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



Zhrnutie prednášky č. 1

Typ analýzy	Meranie/valuácia nákladov v oboch alternatívach	Identifikácia následkov	Meranie/valuácia následkov
Analýza minimalizácie nákladov	Eurá (doláre)	Identické vo všetkých relevantných aspektoch	žiadne
Analýza nákladovej efektívnosti	Eurá (doláre)	Jeden efekt záujmu, spoločný pre obe alternatívy, ale dosiahnutý v rozdielnej miere	Prirodzené jednotky (získané roky života, zníženie hodnoty krvného tlaku)
Analýza nákladovej užitočnosti	Eurá (doláre)	Jeden alebo viacero efektov, nie nevyhnutne spoločné pre obe alternatívy	Zdravé roky života alebo (čoraz častejšie) QALY
Analýza nákladov a benefitov	Eurá (doláre)	Jeden alebo viacero efektov, nie nevyhnutne spoločné pre obe alternatívy	Eurá (doláre)



Obsah

Analýza nákladovej efektívnosti:

1. Čo je základným meradlom efektívnosti?
2. Ako môžeme získať údaje o efektívnosti?
3. Ako prepájame prechodné a finálne výsledky?
4. Máme zohľadňovať zmeny v produktivite?
5. Majú byť budúce efekty diskontované?
6. Čo zohľadňovať pri vykonaní analýzy citlivosti?

II. Používanie škály kvality života v ekonomickom hodnotení

1. Typy škál kvality života
2. Problémy a použitie škál kvality života

III. Interpretácia miery inkrementálnej nákladovej efektívnosti



I. CEA

- CEA je jednou z foriem plnohodnotného ekonomického hodnotenia, kde skúmame náklady a následky dvoch a viacerých zdravotných programov
- Preto, všetky body diskutované v prednáške 4 a 5 (analýza nákladov) sa tu plne používajú a zohľadňujú



1. CEA - Čo je základným meradlom efektívnosti?

- Vo všeobecnosti odpoveď na túto otázku leží v cieľoch samotného programu alebo procedúry, ktorú hodnotíme. Je dôležité venovať tejto otázke patričnú pozornosť:
 - Niekedy sú ciele nejasné
 - Často sú viaceré ciele



1. CEA - Čo je základným meradlom efektívnosti?

- Aby sme mohli vykonať CEA, musí byť splnená jedna, alebo druhá podmienka:

1. Existuje jednoznačný cieľ intervencií vedúci k jasnej dimenzii podľa ktorej efektívnosť môže byť meraná.

- Napríklad dve terapie porovnané na základe nákladov za získaný rok života (Costs/LYG).
- Dva skriningové programy porovnané na základe nákladov na jeden nájdený prípad (Costs/case).
- Ale napríklad aj porovnanie chronického zlyhania obličiek a legislatívy podporujúcej bezpečnostné pásy, ak nájdeme spoločný efekt záujmu, napr. Zachránené životy (Costs/Saved lives).

2. Existujú viaceré ciele, ale musí platiť predpoklad, že alternatívne intervencie sú schopné dosiahnuť tieto ciele v rovnakom rozsahu.

- Príkladom môžu byť dve chirurgické intervencie, ktoré dávajú podobné výsledky v komplikáciách a znovuobjavení sa symptómov. V takomto prípade však metodicky hovoríme o CMA.



1. CEA - Čo je základným meradlom efektívnosti?

- CMA môže byť vykonaná iba *bez nejednoznačnosti*, ak je postavená na základe existujúcich (klinických) dôkazov efektívnosti
- Avšak, ak sú dáta o efektívnosti generované v tom istom čase ako náklady, tak dopredu nevieme, či bude dosiahnutá ekvivalentnosť v efektoch
- Preto, *ex ante dizajn* týchto štúdií je zvyčajne CEA
- V niektorých prípadoch si však štúdia vyžaduje sofistikovanejší prístup:
 - Napríklad, viacnásobné dimenzie efektívnosti môžu byť porovnávané relatívne jedna voči druhej (tu môže byť následne presah do CUA)
 - Alebo, v skorom štádiu CEA sa môže zdať, že iba jedna dimenzia efektívnosti je dôležitá, následne však môžeme zistiť, že iné, dosiaľ nevidené efekty sú taktiež relevantné pre hodnotenie. Napríklad dva diagnostické testy môžu byť porovnané na základe nákladov za nájdený prípad, avšak môžeme zistiť, že ten efektívnejší môže spôsobovať klinické komplikácie.



1. CEA - Čo je základným meradlom efektívnosti?

- Takže, keď začíname štúdiu, tak si nemôžeme byť úplne istí ohľadom jej finálnej podoby, hlavne keď dôkazy o efektívnosti/účinnosti majú byť generované v tom istom čase ako náklady
- Je preto možné, že rozdiel medzi CMA, CEA a CUA môže byť často zahmlený
- Praktické zásady:
 1. Dostatok času na vyjasnenie cieľa programu alebo liečby/procedúry
 2. Ak je zjavná jedna hlavná dimenzia merania úspešnosti programu, vykonajte CEA analýzu podľa tejto dimenzie (alebo CMA, ak sa ukáže, že alternatívy majú ekvivalentnú účinnosť vo vybranej dimenzii)
 3. Dávajte pozor na ostatné atribúty hodnotených alternatív, aj keď ich klinický dizajn formálne neuvádza. Zaznamenávajte ich a buďte pripravený zhromažďovať ďalšie dôkazy
 4. Buďte pripravený na možnosť potreby sofistikovanejšej formy analýzy, keď sa ukáže, že existuje viac ako jedna vhodná dimenzia posudzovania účinnosti (napr. následne vykonať CUA)



1. CEA - Čo je základným meradlom efektívnosti?

- Posledný dôležitý metodologický bod, ktorý sa týka voľby meradla efektívnosti
 1. Finálny výsledok (Final endpoints)
 2. Prechodný výsledok (Surrogate endpoints)
- Prechodné výsledky sú prípustné, avšak musíme starostlivo:
 - Potvrdiť väzbu medzi prechodnými a finálnymi výsledkami, alebo
 - Ukázať, že prechodné výsledky majú hodnotu sami o sebe

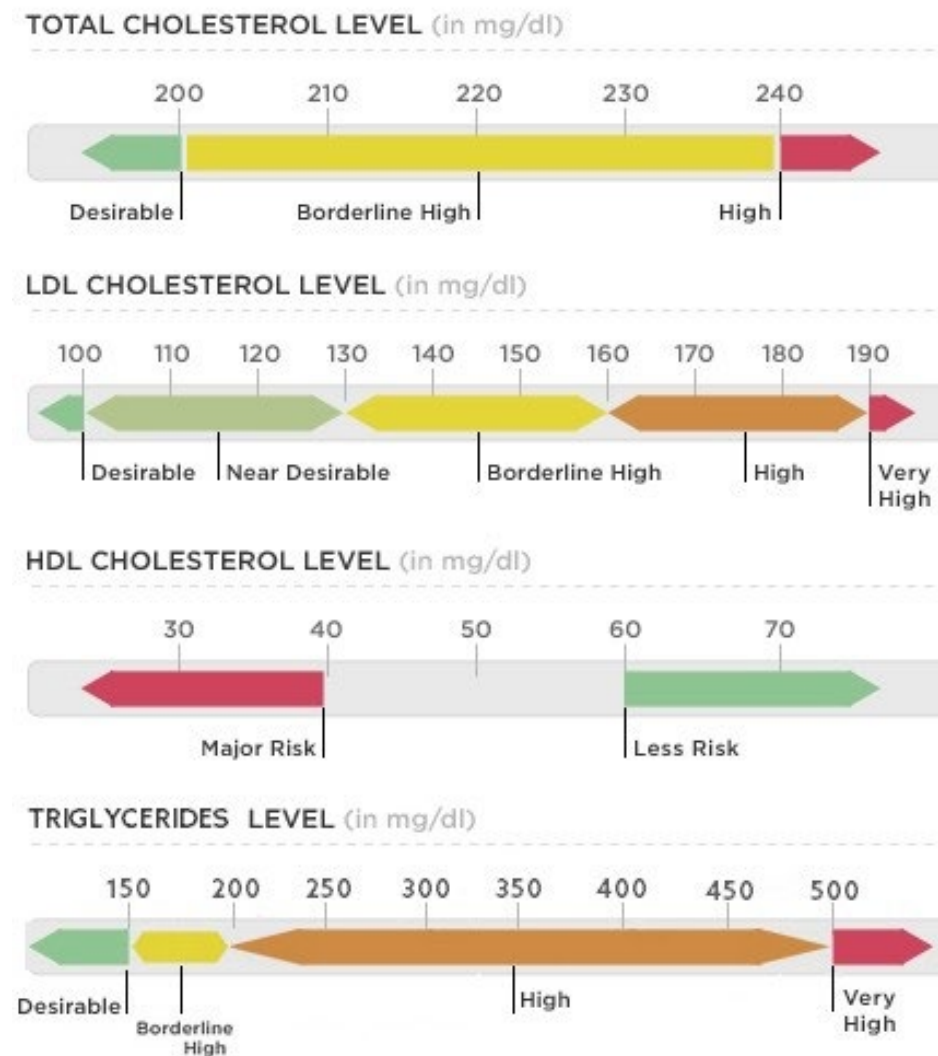
1. CEA – Prechodné výsledky

Meranie hladiny celkového cholesterolu = $\text{HDL} + \text{LDL} + 0,2 * \text{TG}$

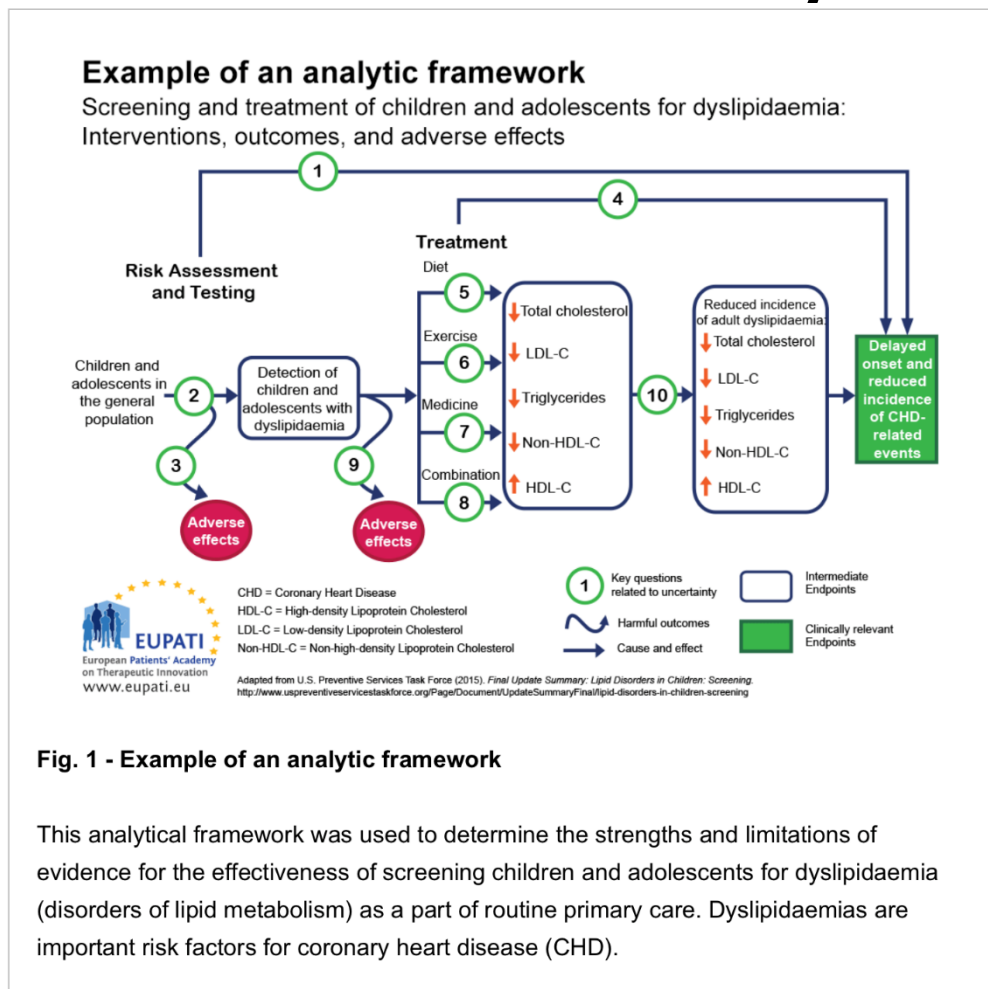
LDL (low density lipoprotein) = “zlý” cholesterol

HDL (high density lipoprotein) = “dobrý” cholesterol

TG = triglyceridy



1. CEA - Prechodné a finálne výsledky



1. CEA – Prechodné a finálne výsledky

Disease	Surrogate Endpoint	Type	Final Endpoint	Type
Resectable solid tumor	Time to recurrence	Censored	Survival	Censored
Advanced cancer	Tumor response	Binary	Time to progression	Censored
Osteoporosis	Bone mineral density	Longitudinal	Fracture	Binary
Cardiovascular disease	Ejection fraction	Continuous	Myocardial infraction	Binary
Hypertension	Blood pressure	Longitudinal	Coronary heart disease	Binary
Arrhythmia	Arrhythmic episodes	Longitudinal	Survival	Censored
ARMD	6-month visual acuity	Continuous	24-month visual acuity	Continuous
Glaucoma	Intraocular pressure	Continuous	Vision loss	Censored
Depression	Biomarkers	Multivariate	Depression scale	Continuous
HIV infection	CD4 counts + viral load	Multivariate	Progression to AIDS	Censored



1. CEA – Prechodné a finálne výsledky

disease area	surrogate endpoint	final clinical outcome
colorectal cancer ^{1,2}	progression-free survival	overall survival
HIV infection ³	CD4 count	AIDS or death
gastric cancer ⁴	event-free survival	overall survival
multiple sclerosis ⁵	relapse rate	disability progression

¹ Buyse M, Burzykowski T, Carroll K et al. *Journal of Clinical Oncology* 2007; **25**:5218–5224.

² Ciani et al, *Journal of Clinical Epidemiology* 2015, **68**: 833–842.

³ Daniels MJ, Hughes MD. *Statistics in Medicine* 1997; **16**:1965–1982.

⁴ Oba K, Paoletti X, Alberts S et al. *Journal of the National Cancer Institute* 2013; **105**:1600–1607.

⁵ Sormani MP, Bonzano L, Roccatagliata L et al. *Neurology* 2010; **75**:302–309.



2. CEA - Ako môžeme získať údaje o efektívnosti?

- Dostupnosť dát o účinnosti zdravotných programov je kľúčová
- Analýzy CEA sú častejšie kritizované ohľadom kvality klinických dôkazov, ako následných ekonomických prepočtov
- Hlavným zdrojom údajov o účinnosti je existujúca klinická literatúra
- Používanie týchto údajov vyvoláva dve otázky:
 1. Kvalita údajov
 2. Relevantnosť výsledkov



2. CEA - Ako môžeme získať údaje o efektívnosti?

- Kvalita údajov:

úroveň	
úroveň I	dôkaz získaný z aspoň jednej randomizovanej klinickej štúdie , zo systematického prehľadu alebo metaanalýzy s vysokou kvalitou
úroveň II-1	dôkaz získaný z kontrolovaných štúdií bez randomizácie s dobrým dizajnom
úroveň II-2	dôkaz získaný z kohortnej štúdie alebo štúdie prípadov a kontrol s dobrým dizajnom, najlepšie z viacerých centier alebo od viacerých skupín
úroveň II-3	dôkaz získaný z viacerých časových sérií s alebo bez intervencie; alebo výrazné výsledky v nekontrolovaných štúdiách
úroveň III	názory rešpektovaných autorít založené na klinickej skúsenosti, deskriptívnych štúdiách alebo správach expertných skupín



2. CEA - Ako môžeme získať údaje o efektívnosti?

Relevantnosť výsledkov:

- Zvážiť, ako blízko je posudzovaná situácia k tej, v ktorej bola vykonaná klinická štúdia.
- Dôležitými faktormi sú počet pacientov a ich záťaž, expertíza medického tímu, existencia záložných zariadení, kompliance pacientov, motivácia personálu, porovnávanie s placebom alebo aktívnym konkurentom, ...



2. CEA - Ako môžeme získať údaje o efektívnosti?

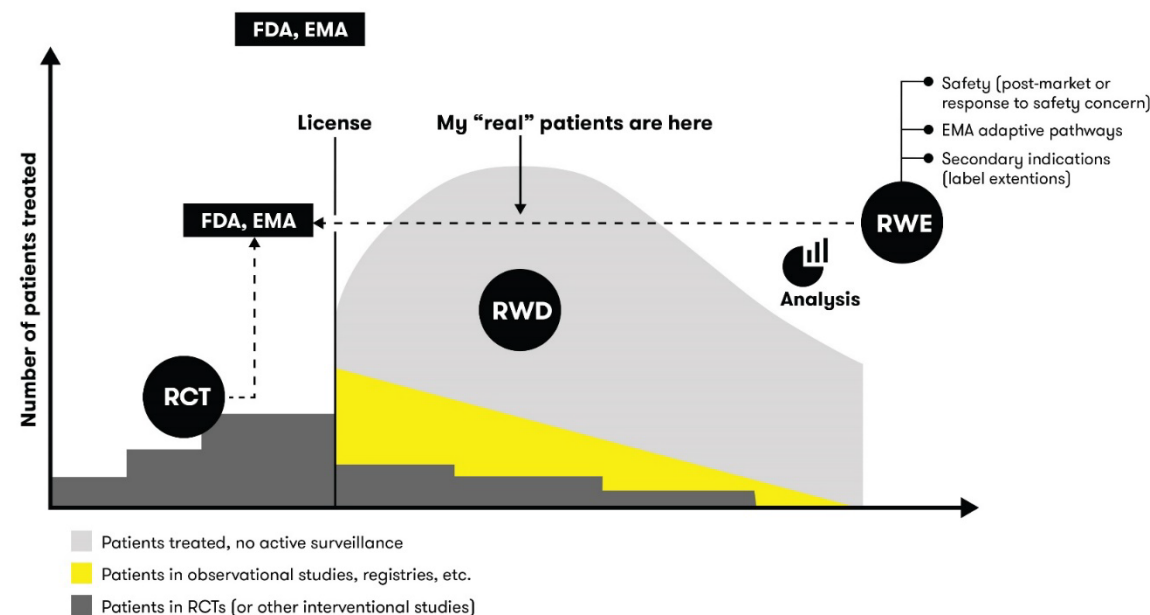
Potenciálnym problémom môže byť konflikt medzi kritériami posudzujúcimi *kvalitu* a kritériami posudzujúcimi *relevantnosť*.

- Je to preto, lebo množstvo randomizovaných kontrolovaných štúdií je vykonaných v atypických podmienkach.
- Preto sa často stáva, že tieto podmienky spôsobujú, že výsledkom je hodnotenie schopnosti terapie spôsobiť viac dobra ako škody (toto voláme efficacy). Avšak tieto hodnotenia nám nepomôžu vyhodnotiť výkonnosť terapie v každodennej praxi (čo voláme účinnosť).
- Ideálne, ekonomické hodnotenie by malo zahrňovať klinické dáta o účinnosti (radšej než o efficacy).
- Toto je kľúčové predovšetkým v oblasti liekov, kde sa väčšina klinického výskumu (pred uvedením lieku na trh) koncentruje na potvrdenie *efficacy* a *bezpečnosti*
- Toto spôsobuje analytikom problémy: (1) Majú požadovať dodatočnú randomizovanú kontrolovanú štúdiu v prirodzených podmienkach?, alebo (2) Upraviť dáta z kontrolovanej štúdie v ekonomickom modeli?

2. CEA - Ako môžeme získať údaje o efektívnosti?

- Real World Data = Data sbíraná ve skutečném světě tj. mimo kontext klinických studií
 - Populace není předem vymezená
 - Využívá dat z elektronických zdravotních registrů, pojišťoven, lékáren, smart devices, dotazníků, sociálních sítí,...
 - Observační studie
 - Použití RWD při marketingových rozhodnutích (FDA, SÚKL atd.) označujeme jako real-world evidence
 - NICE (UK) se rozhodl rozšířit přijatelné typy dat o RWD v roce 2020

The contrast between randomized clinical trial (RCT), observational studies and RWD



<https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/nice-guidance/nice-guidelines/how-we-develop-nice-guidelines/data-and-analytics-statement-of-intent>
<https://www.dxc.technology/healthcare/insights/146938-how-real-world-evidence-transforms-the-entire-healthcare-ecosystem>



2. CEA - Ako môžeme získať údaje o efektívnosti?

- **Pri používaní existujúcej publikovanej literatúry o účinnosti je možné:**
 1. Použiť dáta z prehľadu viacerých štúdií (meta-analýza)
 2. Použiť údaje z jednej štúdie
- **Použite meta-analýz má množstvo metodologických princípov, zahŕňajúcich**
 1. Popis hľadacích techník v literatúre
 2. Inklúzia/exklúzia kritérií v jednotlivých štúdiách
 3. Voľba klinického koncového bodu
 4. Charakteristiky pacientov
 5. Detaily terapie
 6. Testy štatistickej homogenity
 7. Analýzy citlivosti

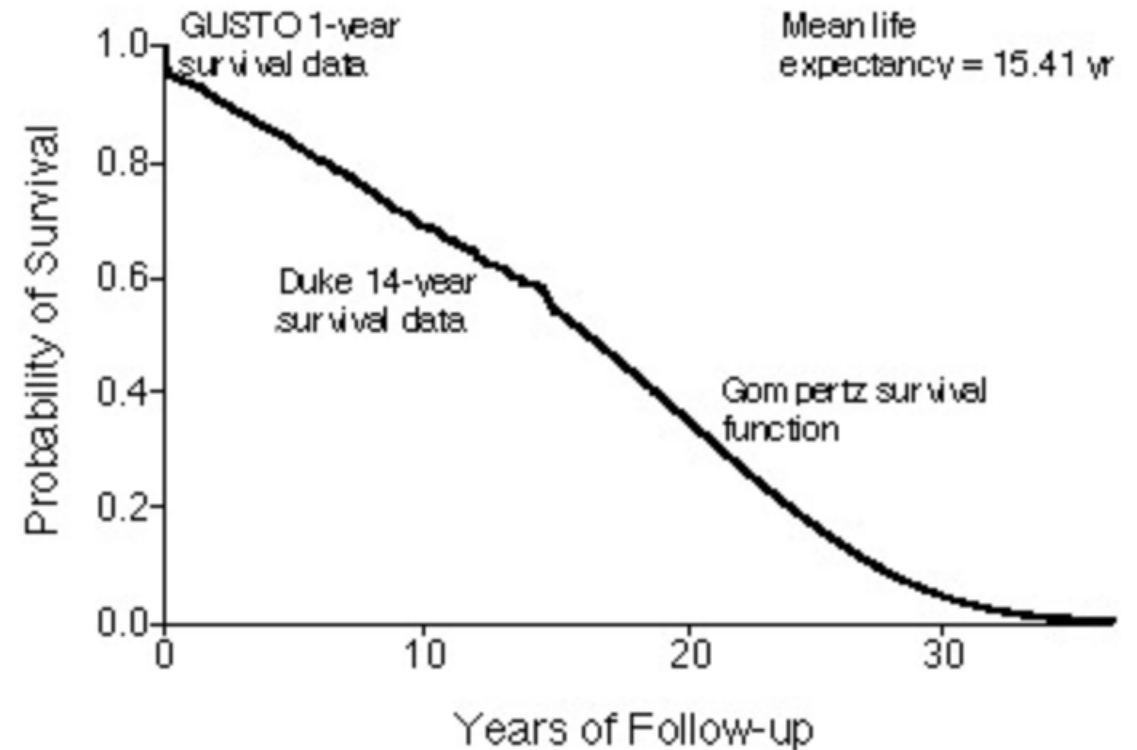


3. CEA – Ako prepájame prechodné a finálne výsledky?

- Ako sme už predtým spomínali, aj keď prechodné výsledky majú hodnotu sami osebe, ekonomickí analytici by si mali zvoliť meradlo účinnosti vzťahujúce sa k finálnemu výsledku
- Niekedy finálne výsledky môžu byť získané priamo z klinickej štúdie, ale častokrát klinické dáta vyžadujú dodatočné interpolácie alebo úpravy

3. CEA – Ako prepájame prechodné a finálne výsledky?

- Napríklad štúdia trombolytickej terapie nasledujúca po akútnom infarkte myokardu, v ktorej analytik chce počítať získané roky života:
 - Klinická štúdia reportovala prežitie do jedného roka
 - Extrapolácia po jednom roku bola vykonaná:
 1. Použitím Cox rizikovo-úmerného modelu založeného na skúsenosti 4379 pacientov z Duke databázy kardiovaskulárnych chorôb (extrapolácia od 1 do 15 rokov)
 2. Štatistická extrapolácia pre chvost krivky prežitia (po 15 rokov)



3. CEA – Ako prepájame prechodné a finálne výsledky?

Alpha-1 antitrypsin (AAT) deficiency is a genetic condition that raises your risk for lung disease and other diseases.

AAT is a protein. If you do not make enough AAT, your lungs are more easily damaged from cigarette smoking or fumes and dust from the environment. This can lead to serious lung diseases, such as chronic obstructive pulmonary disease, or COPD. AAT deficiency may also cause a liver disease called cirrhosis. This is more common in children who have AAT deficiency. This topic focuses on AAT deficiency that leads to lung disease.

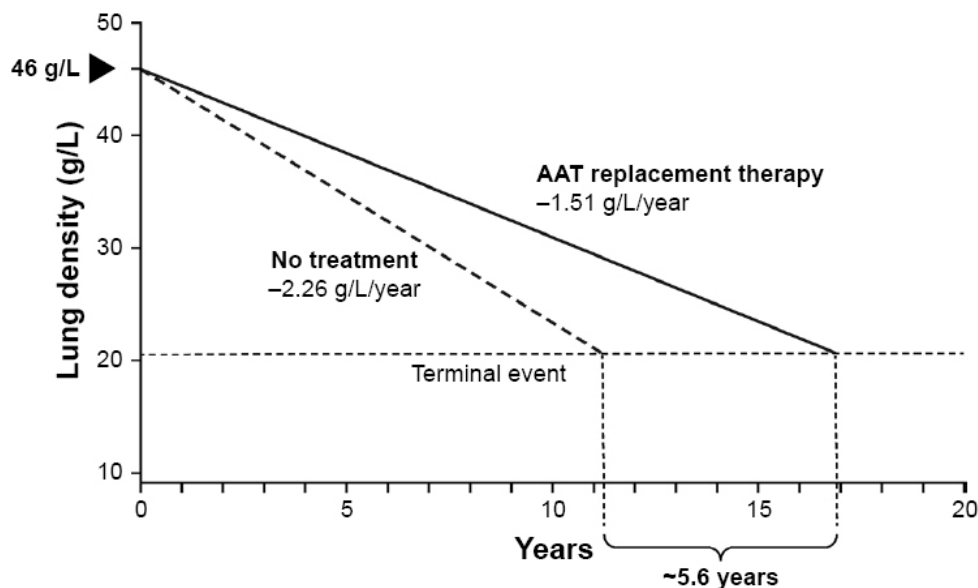
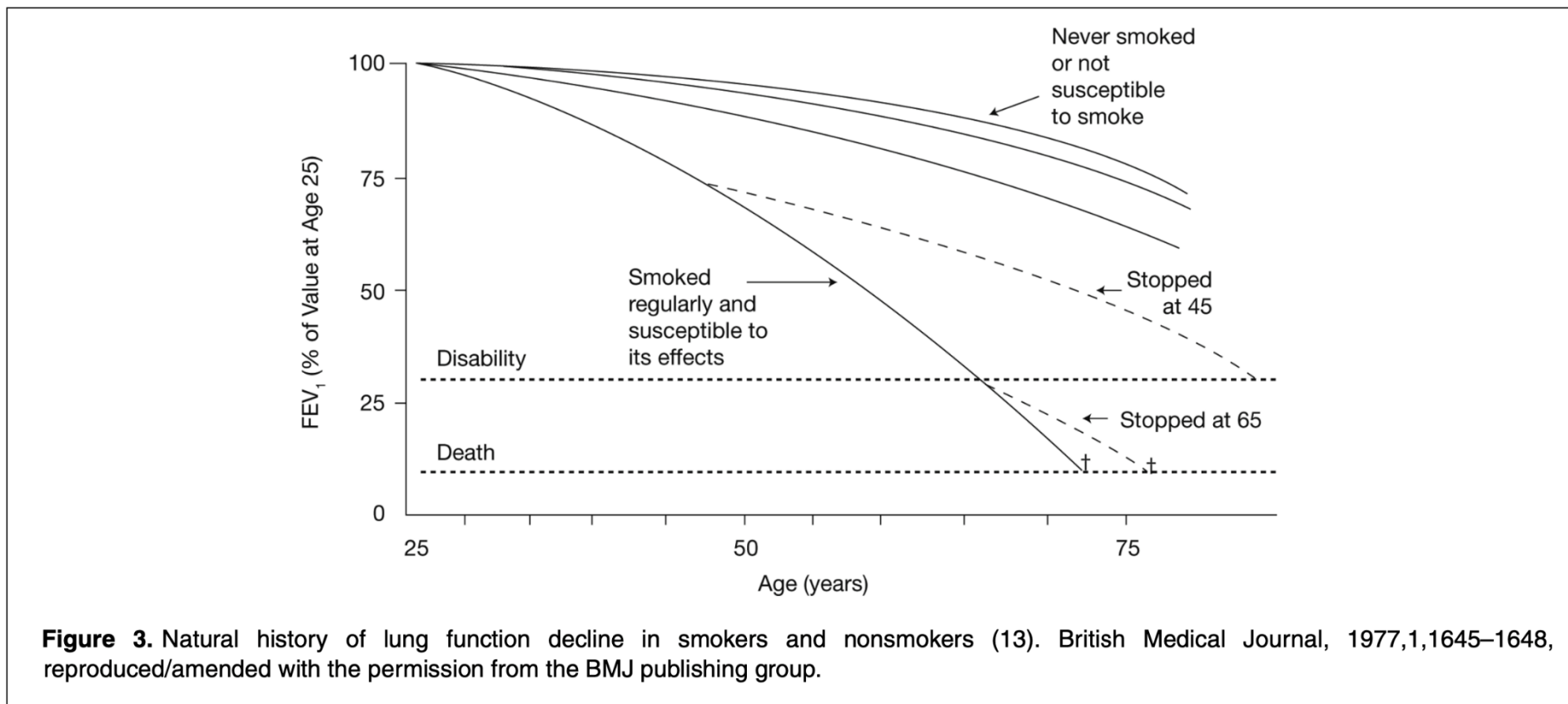


Figure 4 Extrapolation of the effect of AAT replacement therapy on the predicted time to reach terminal respiratory function in RAPID-RCT.

Notes: Reproduced from [The Lancet Respiratory Medicine](#), Vol 5. McElvaney NG, et al. Long-term efficacy and safety of α 1 proteinase inhibitor treatment for emphysema caused by severe α 1 antitrypsin deficiency: an open-label extension trial (RAPID-OLE), pp. 51–60. Copyright (2017), with permission from Elsevier.²²

Abbreviations: AAT, alpha 1 antitrypsin; RAPID, Randomized, Placebo-controlled Trial of Augmentation Therapy in Alpha-1 Proteinase Inhibitor Deficiency; RCT, randomized controlled trial.

3. CEA – Ako prepájame prechodné a finálne výsledky?





3. CEA – Ako prepájame prechodné a finálne výsledky?

- Extrapolácia dát za obdobie pozorovania v klinických štúdiách nie je priamočiara
- V niektorých prípadoch dostupná klinická literatúra môže reportovať iba prechodné výsledky
- Toto sa vzťahuje najmä na literatúru o prevencii, hlavne z dôvodu, že štúdie odhadujúce zlepšenie konečného stavu sú nákladné a časovo veľmi náročné
- V tomto prípade, okrem vykonania CEA na základe prechodných výsledkov, jedinou možnosťou pre ekonomického analytika je stanoviť väzbu medzi prechodným a finálnym výsledkom
- Úspešnosť takéhoto postupu veľmi závisí od toho, do akej miery je väzba medzi prechodným a finálnym výsledkom potvrdená



3. CEA – Ako prepájame prechodné a finálne výsledky?

- V niektorých prípadoch, kedy je veľkosť relatívneho rizika (napr. smrť) vysoká a porovnávame jednotlivcov bez a s rizikovým faktorom, je možné vytvoriť väzbu prostredníctvom observačnej alebo prípadovo-kontrolovanej štúdie
 - Príkladom je väzba medzi fajčením a rakovinou pľúc
- Avšak, v mnohých situáciách môže byť potrebné potvrdiť väzbu prostredníctvom štúdie so silnejšou metodológiou, ako napr. randomizované klinické štúdie s náhodným pridelením subjektov k liečebným skupinám



3. CEA – Ako prepájame prechodné a finálne výsledky?

- Keď vykonávame CEA použitím dát o účinnosti, ktoré sa vzťahujú k prechodnému výsledku, tak ekonomický analytik by mal:
 1. Byť presvedčený, že prechodný výsledok má hodnotu alebo klinickú relevantnosť sám osebe
 2. Byť presvedčený, že väzba medzi prechodným a finálnym výsledkom bola primerane potvrdená predchádzajúcich výskumom



4. CEA - Máme zohľadňovať zmeny v produktivite?

- Ako sme už predtým spomínali, relevantnosť tohto bodu je závislá od hľadiska analýzy
 - Ak máme perspektívu štátneho rozpočtu, môže byť zaujímavé odhadovať finančné toky vzťahujúce sa k zamestnanosti (transferové platby)
 - Ak máme pohľad spoločnosti, inklúzia zmien v produktivite (či na strane nákladov alebo následkov) je diskutabilná



4. CEA - Máme zohľadňovať zmeny v produktivite?

- Existujú 4 obavy ohľadom inklúzie zmien v produktivite do hodnotení vykonávaných z pohľadu spoločnosti:
 1. Samotné meranie zmien v produktivite (Pre pracujúcich to môže byť hrubý príjem, pre ľudí, ktorí pracujú doma to môže byť priemerná mzda, alebo náklady obetovanej príležitosti. Otázkou je samotné nahradenie zamestnanca iným zamestnancom, či charakter práce, ktorá sa bude/nebude vykonávať počas práceneschopnosti)
 2. Dvojité započítanie. Hodnota zlepšeného zdravia už zahrňa hodnotu zvýšenej produktivity, takže nie je vhodné zahrnúť dodatočný odhad tejto istej položky
 3. Ciele a perspektíva. Náklady obetovanej príležitosti pri vzácnych zdravotných zdrojoch sú definované z pohľadu ušlého zdravia. Preto sa obetovaná príležitosť nevzťahuje na celú ekonomiku, ale iba na najlepšie využitie týchto zdrojov voči rozpočtu zdravotníctva(jedným z riešení je v štúdiách oddeľovať zdravotné a nezdravotné náklady a benefity)
 4. Rovnosť. Vyjadrovať zmeny v produktivite cez stratené pracovné dni, alebo cez všeobecné mzdové sadzby (nie individuálne mzdové sadzby)



4. CEA - Máme zohľadňovať zmeny v produktivite?

- Vzhľadom na kontroverzie ohľadom inklúzie a odhadu zmien v produktivite, sa doporučuje:
 1. Reportovať zmeny v produktivite zvlášť (každý si ich potom môže podľa uváženia zahrnúť, alebo nie)
 2. Reportovať množstvá (stratené dni, získané dni) oddelene od cien (miezd)
 3. Zvážiť, či mzdy adekvátne odzrkadľujú hodnotu stratenej hraničnej produkcie
 4. Dať pozor na rovnosť (základnú analýzu postaviť na všeobecných mzdách, v analýze citlivosti použiť špecifickejšie formy mzdy)
 5. Zvážiť, či inklúzia zmien v produktivite nespôsobuje dvojité započítanie



5. CEA - Majú byť budúce efekty diskontované?

- Na 5. prednáške sme diskontovali budúce náklady na súčasné hodnoty
- Keďže CEA obsahuje aj následky, majú tieto tiež byť diskontované?
- Táto otázka vzbudila kontroverzie, pričom musíme upozorniť, že mnohých CEA sa to netýka, pretože efekty sa objavujú vo veľmi krátkom čase
- Kapitálové náklady môžeme konvertovať do ročných prostredníctvom anuitizácie
- Každopádne, diskontovanie efektov má veľké praktické dopady na ekonomické hodnotenie preventívnych programov.
- Častokrát sa vraví, že sú “trestané” diskontáciou



5. CEA - Majú byť budúce efekty diskontované?

Argumenty proti diskontácii efektov:

1. Na rozdiel od zdrojov, je ťažké predstaviť si jednotlivca, ktorý investuje do zdravia alebo obchoduje toky zdravých rokov v čase
2. Diskontácie získaných rokov života v budúcnosti dáva nižšiu váhu budúcim generáciám v prospech súčasnej generácií
 - Dáva to síce zmysel pri zdrojoch, kde predpokladáme, že budúca generácia je bohatšia, ale nemusí to dávať zmysel v kontexte zdravia.
 - Na druhej strane, môžeme predpokladať, že budúce generácie budú mať dostupné lepšie terapeutické technológie
3. Empirická evidencia hovorí, že jednotlivci diskontujú zdravie rozdielnou sadzbou ako monetárne benefity



5. CEA - Majú byť budúce efekty diskontované?

Argumenty v prospech diskontácií efektov:

1. Ponechanie následkov bez diskontácie pri diskontovaní nákladov (alebo diskontovanie nákladov a následkov rozdielnymi sadzbami) môže viesť k inkonzistenciám v argumentácii
2. Ponechanie následkov bez diskontácie vedie k nemožným záverom. Napríklad zdravotný program, ktorý by zvyšoval každý rok zdravotný benefit o 1 USD by z dlhodobého hľadiska bol hodnotný bez ohľadu na vložený počiatočný kapitál
3. V protiklade argumentu 1 z predchádzajúcej strany, môžeme si predstaviť investíciu do zdravia a podnikanie so zdravím v čase (Grossmanov model).
 - Nie je možné vzdať sa roka života teraz výmenou za rok života na konci života
 - Jednotlivci však môžu vymieňať redukcie zdravotného stavu (alebo redukcie iných tovarov a služieb) teraz v prospech zdravého života v budúcnosti (a vice versa)



5. CEA - Majú byť budúce efekty diskontované?

Argumenty v prospech diskontácií efektov:

4. Odkladanie rozhodnutí na ďalšiu generáciu. Pri diskontácii nákladov, súčasná hodnota toku nákladov začínajúca budúci rok je vždy nižšia ako súčasná hodnota toho istého toku začínajúceho dnes.

5. Zaobchádzať so zdravotníckymi projektmi rozdielne od iných sektorov ekonomiky by mohlo viesť k inkonzistenciám v celkovej alokácii zdrojov



5. CEA - Grossmanov model dopytu po zdraví

- Úroveň zásoby zdravia je zhodná s úrovňou *investícií do zdravia*
- Úroveň zdravia v čase je ovplyvnená nielen investíciami ale aj znížením úrovne zdravia spôsobeným jeho *úbytkom v čase a vlastným zapríčinením*
 1. Jedinec v prvopočiatku získa základnú zásobu kapitálu zdravia.
 2. Táto zásoba sa v čase neustále znehodnocuje vekom.
 3. Pre udržanie či navýšenie zásoby kapitálu zdravia musí dochádzať k investíciám do zdravia.
 4. S pribúdajúcim vekom je stále nákladnejšie udržať si rovnakú úroveň svojho zdravia
 5. Z tohto dôvodu optimálna úroveň zásoby zdravia so zvyšujúcim vekom klesá



5. CEA - Majú byť budúce efekty diskontované?

Závery:

- Váha argumentov je na strane diskontácie následkov
- Súčasný teoretický a empirický výskum sa zaoberá sadzbou, ktorou jednotlivci diskontujú zdravie
- Súčasný stav poznania odporúča diskontovať následky rovnakou sadzbou ako náklady
- Zároveň je dôležité nezabudnúť prezentovať náklady aj následky aj v nediskontovanej podobe, ak by ďalší výskumníci chceli použiť iné diskontné sadzby



6. CEA – Čo zohľadňovať pri vykonaní analýzy citlivosti?

- Analýza citlivosti bola jednou z hlavných metód manažovania neurčitosti v ekonomickom hodnotení
- Väčšia dostupnosť stochastických ekonomických dát (hlavne ich zber počas klinických štúdií) umožňuje nasadiť nástroje klasickej štatistiky
- Avšak, analýza citlivosti tým úplne nezmizne, keďže niektoré dáta (napr. diskontná sadzba) budú stále deterministické
- Existuje niekoľko zdrojov neurčitosti v ekonomickom hodnotení:
 1. Neexistujú žiadne dáta a sú potrebné expertné odhady (účinnosť nových technológií)
 2. Existujú predbežné ocenenia, ale vieme o nich že sú nepresné (náklady per diem v nemocnici)
 3. Metodologické kontroverzie (diskontná sadzba, započítanie zmien v produktivite)



6. CEA – Čo zohľadňovať pri vykonaní analýzy citlivosti?

- Analýzu citlivosti môžeme využiť na vysvetlenie zovšeobecnenia výsledkov štúdie pre iné nastavenia
- V každom prípade, analýza citlivosti obsahuje 3 kroky:
 1. Identifikácia neurčitých parametrov, kvôli ktorým je analýza citlivosti vyžadovaná
 2. Špecifikovať pravdepodobný rozsah, v ktorom by sa faktory neurčitosti mali pohybovať
 3. Prepočítať výsledky štúdie na základe najlepšieho odhadu, najviac konzervatívneho scenára a najmenej konzervatívneho scenára



6. CEA – Čo zohľadňovať pri vykonaní analýzy citlivosti?

1. Identifikácia neurčitých parametrov, kvôli ktorým je analýza citlivosti vyžadovaná

- V princípe každá premenná je kandidátom pre analýzu citlivosti
- Jedným z prístupov je argumentovať, prečo niektorá premenná *nebola* zahrnutá v analýze citlivosti
- Dôvodom pre vylúčenie môže byť, že hodnoty parametra sú známe s absolútnou istotou
- Alebo predbežná analýza ukázala, že aj keď sa premenná hýbe vo veľkom rozsahu, tak má minimálny dopad na výsledky štúdie



6. CEA – Čo zohľadňovať pri vykonaní analýzy citlivosti?

2. Špecifikovať pravdepodobný rozsah, v ktorom by sa faktory neurčitosti mali pohybovať. Pravdepodobný rozsah je možné určiť:
 - Rešeršou literatúry
 - Konzultáciou s expertom
 - Použitím špecifického intervalu spoľahlivosti okolo strednej hodnoty (pre stochastické dáta)

Alternatívnou možnosťou je vykonať *probabilistickú analýzu citlivosti*.

6. CEA – Čo zohľadňovať pri vykonaní analýzy citlivosti? – Probabilistická analýza citlivosti

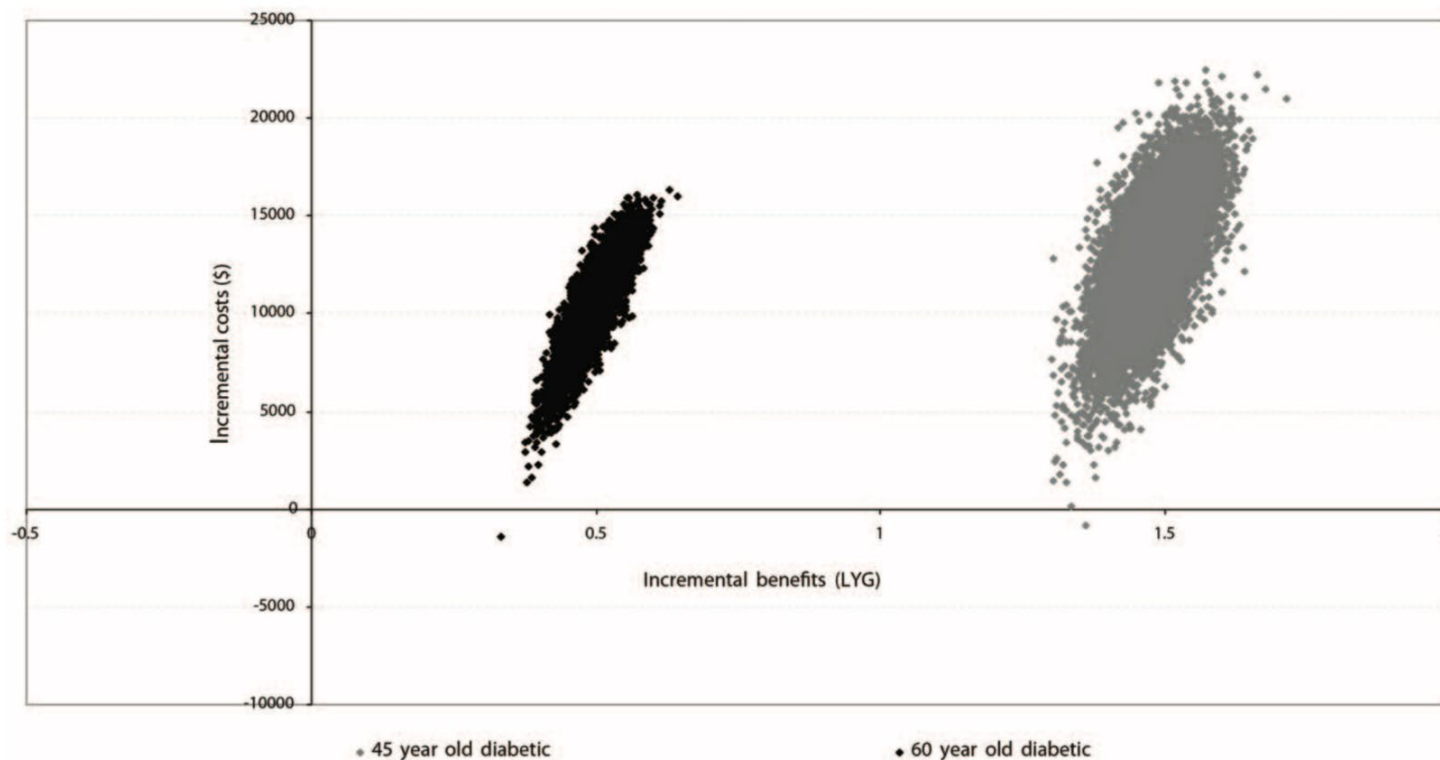


Figure 4. Probabilistic sensitivity analysis showing the uncertainties of the incremental costs and benefits comparing listing and non-waitlisting individuals with ESKD and diabetes.
doi:10.1371/journal.pone.0029591.g004



6. CEA – Čo zohľadňovať pri vykonaní analýzy citlivosti?

3. Prepočítať výsledky štúdie na základe najlepšieho odhadu, najviac konzervatívneho scenára a najmenej konzervatívneho scenára

- Najjednoduchšia forma je *jednocestná analýza*. V tomto prípade meníme parametre jeden za druhým, aby sme skúmali dopad na výsledky štúdie
- Sofistikovanejším prístupom je *viaccestná analýza*. Viac ako jeden parameter je neurčitý a každý môže nadobúdať hodnoty zo špecifikovaného rozpätia. Je to realistickejší postup, pokiaľ je málo neurčitých parametrov, inak sa počet kombinácií výrazne zvyšuje
- Ďalším spôsobom je *analýza scenárov*. Tu sa konštruujú scenáre, ktoré reprezentujú podskupinu potenciálnych viaccestných analýz. Typicky scenáre obsahujú najlepší odhad (best guess), najoptimistickejší (best case) a najpesimistickejší (worst case)
- Posledným spôsobom je *analýza prahov*. Kľúčovým je určenie určitej prahovej hodnoty pre rozhodovanie.



II. Používanie škály kvality života v ekonomickom hodnotení

- V posledných rokoch rastie záujem o ocenenie zdravotných následkov intervencií s ohľadom na kvalitu života
 - V prípade artritídy, dopad na kvalitu života môže byť primárnym meradlom účinnosti terapie
 - V prípade rakoviny, môže nás zaujímať kvalita života počas každého dňa zvýšeného prežitia po terapii, keďže mnohé terapie majú toxické vedľajšie účinky
- V CEA relatívne náklady terapii sú porovnávané s ich relatívnymi následkami (merané v prirodzených jednotkách)
- Otázka je, či škály kvality života môžu byť používané aj v CEA, samostatne, alebo popri meradlách úspešnosti liečby (ako sú napr. získané roky života)



Používanie škály kvality života v ekonomickom hodnotení

- Typy škál:
 1. Špecifické (pre vek, chorobu, ...)
 2. Všeobecné zdravotné profily
 3. Preferenčné (na báze užitočnosti)



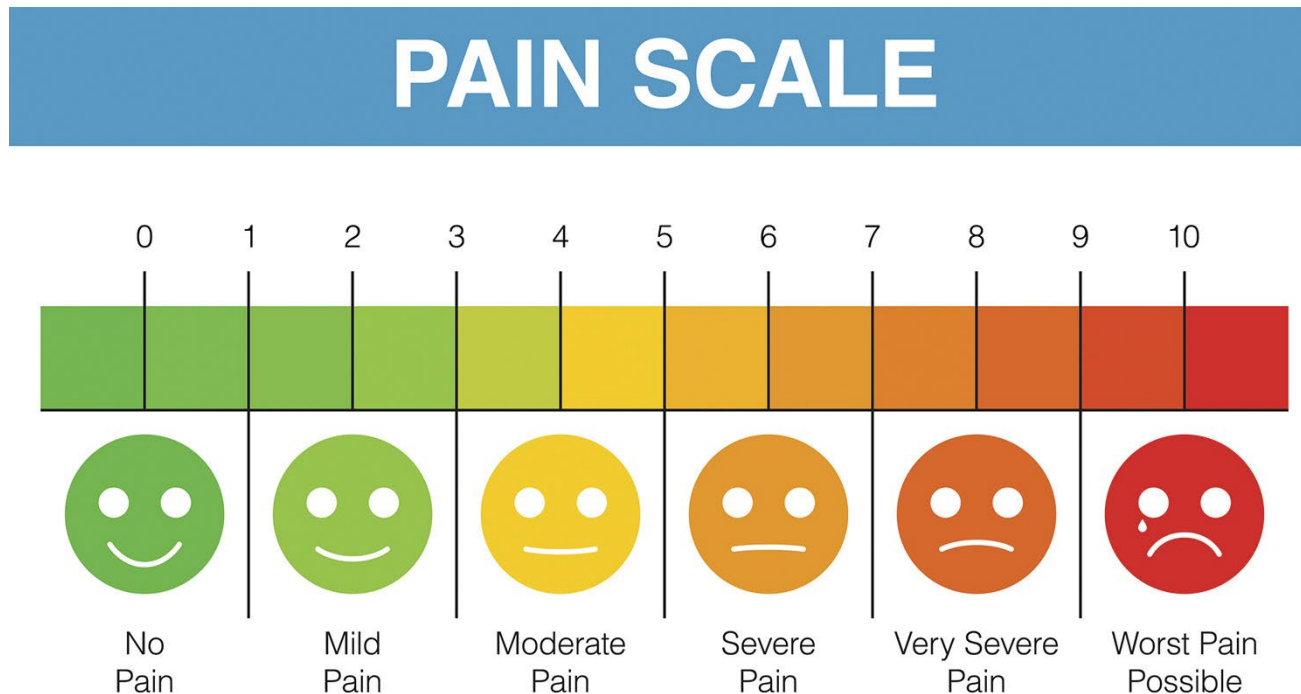
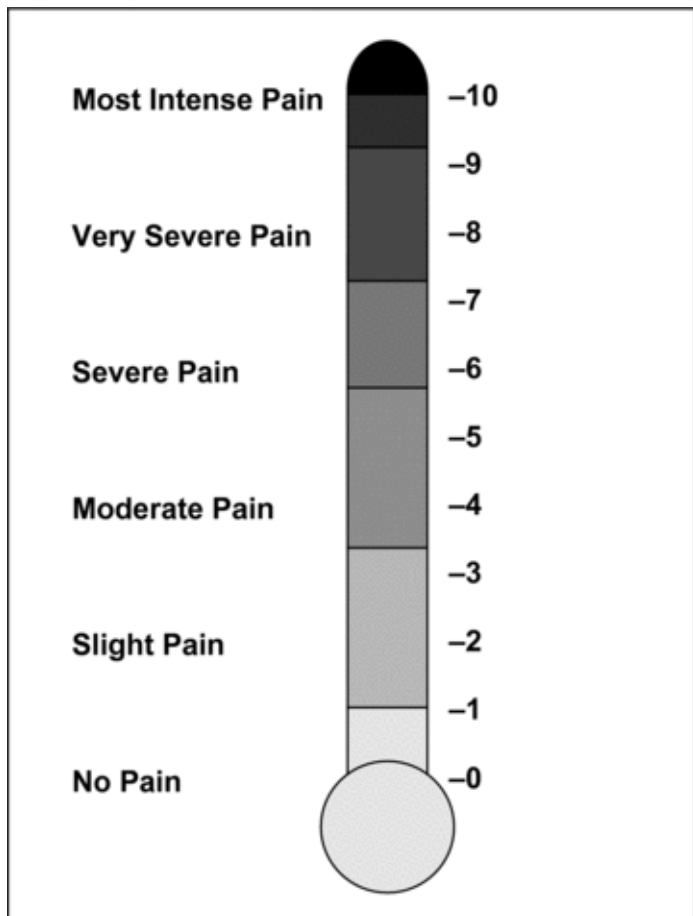
Používanie škály kvality života v ekonomickom hodnotení

Typy škál kvality života:

1. Špecifické (pre vek, chorobu, ...)

- Zameriavajú sa na špecifické ochorenie, zdravotný stav alebo populáciu pacientov. Koncentrujú sa na najrelevantnejšiu dimenziu choroby (napr. bolesť a mobilita pri artritíde).
- Výhodou je, že sú vnímané k zmene v zdravotnom stave pacienta a sú videné ako relevantné pacientami a lekármi (sú preto aj akceptované a zahrňované do štúdií)
- Nevýhodou je, že neposkytujú plnohodnotné meranie kvality života a preto nemôžu byť použité na porovnanie nákladovej efektívnosti programov z rozdielnych oblastí
- Ďalšou nevýhodou je, že môžu byť zamerané veľmi úzko (napr. na bolesť) a nezachytia plne všetky relevantné dimenzie kvality života (vedľajšie efekty)

Používanie škály kvality života v ekonomickom hodnotení





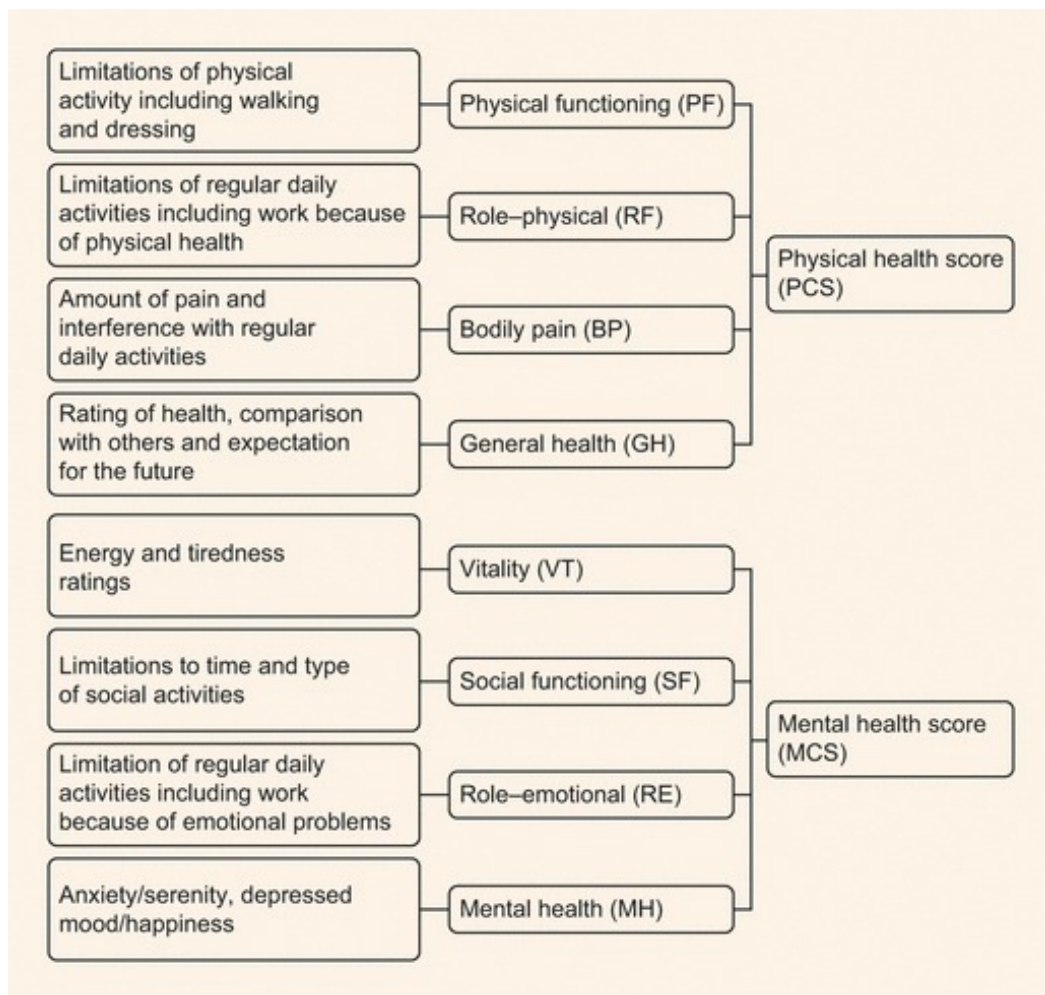
Používanie škály kvality života v ekonomickom hodnotení

Typy škál kvality života:

2. Všeobecné zdravotné profily

- Sú plnohodnotným meradlom kvality života. Typicky obsahujú úvahy o fyzickom fungovaní, schopnosti starať sa o seba, psychický stav, stupeň bolesti a úzkosti, stupeň spoločenskej integrácie
- V princípe môžu byť použité naprieč rozdielnymi patientskymi skupinami ako aj rozdielnymi chorobami
- Napríklad Short Form (SF) 36, Nottingham Health Profile, Sickness Impact Profile (SIP)
- Najväčšou výhodou je ich široká aplikovateľnosť, spoľahlivosť a validita
- Najväčšou nevýhodou (napr. oproti QALY) je, že s výnimkou SIP, tieto nástroje neprodukujú jedno číslo vyjadrujúce kvalitu života (ako QALY od 0 do 1), ale produkujú profil skóre naprieč viacerými dimenziami. Takže nie je možné úplne porovnať zlepšenie v jednej dimenzii s inou dimenziou. Taktiež nie je možné určiť, či vyššie skóre sú spájané s preferovanými stavmi (ako v QALY).

Používání škály kvality života v ekonomickém hodnocení (SF 36)





Používanie škály kvality života v ekonomickom hodnotení

Typy škál kvality života:

3. Preferenčné (na báze užitočnosti) – sú používané v CUA (ďalšia prednáška)



Používanie škály kvality života v ekonomickom hodnotení

Problémy a potenciál použitia škál kvality života.

Pri používaní špecifických alebo zdravotno-profilových škál v ekonomickom hodnotení, je potrebné zohľadniť nasledovné otázky:

1. Je škála uznaná ako klinicky relevantná v dotknutej oblasti choroby?
2. Je škála validovaná pre použitie v tejto chorobe alebo na podobnej skupine pacientov?
3. Existuje široko odsúhlasená interpretácia toho, čo bude predstavovať kvantitatívne dôležitú zmenu v dimenzii so zdravím súvisiacej kvality života?



Používanie škály kvality života v ekonomickom hodnotení

Problémy a potenciál použitia škál kvality života.

Mnohé špecifické a profilové škály môžu mať obmedzené použitie v CEA, ale takto zozbierané údaje môžu byť nepriamo relevantné v CUA. Niekedy je možné prekonvertovať popisné informácie o kvalite života do škály preferencií (užitočnosti)

- Namapovanie zdravotných stavov zo zdravotného profilu na preferenciami váženú klasifikáciu
- Použitie informácií o kvalite života zo škál skonštruovaním scenárov pre valuáciu preferencií zdravotného stavu



III. Interpretácia miery inkrementálnej nákladovej efektívnosti

- Predstavme si situáciu, v ktorej sú tri navzájom si konkurujúce programy, z ktorých každý môže byť vykonávaný rozdielnou mierou intenzity
- Napríklad, predpokladajme, že porovnávame tri liečebné programy pre tri rozdielne skupiny pacientov (v každej je 1000 pacientov)
- Všetky tri programy sú pre život ohrozujúci zdravotný stav:
 1. Rôzne typy rakoviny
 2. Konečná fáza zlyhania obličiek
 3. Infarkt myokardumôžeme teda použiť jednoduché meradlo účinnosti – zachránené roky života (LYG)



Interpretácia miery inkrementálnej nákladovej efektívnosti

- Taktiež platí, že intenzívnejšie programy liečby sú v každom prípade účinnejšie, avšak za cenu zvýšených nákladov
- Ako budeme rozhodovať o efektívnej alokácii zdrojov medzi tieto tri programy, ak naším cieľom sú zachránené roky života?



Interpretácia miery inkrementálnej nákladovej efektívnosti

Zadanie:

- V podstate zvažujeme 11 alternatív (A-M) s dodatočnou alternatívou (O) – nerobiť nič. Pre zjednodušenie, alternatíva O v tomto príklade znamená nulové náklady a nulové efekty, avšak častokrát to tak *nie je*
- Predpokladajme, že alternatívy sú vzájomne exkluzívne – takže keď dostane jeden typ liečby, už nedostane iný
- Navyše, terapia v jednej skupine pacientov je nezávislá na terapii v inej skupine pacientov
- Takže náklady a zdravotné efekty terapie v jednej skupine pacientov nie sú ovplyvnené liečebnými alternatívami v inej skupine pacientov

Interpretácia miery inkrementálnej nákladovej efektívnosti

Liečebná stratégia I (rôzne typy rakoviny)			Liečebná stratégia II (Konečná fáza zlyhania obličiek)			Liečebná stratégia III (Infarkt myokardu)		
Alt.	Costs	Effects	Alt.	Costs	Effects	Alt.	Costs	Effects
A	100	10	F	200	12	K	100	5
B	200	14	G	400	16	L	200	8
C	300	16	H	550	18	M	300	12
D	400	19						
E	500	20						

- Alt. alternatíva
- C náklady na pacienta
- E účinnosť na pacienta (roky života)
- V každej alternatíve je 1000 pacientov

Interpretácia miery inkrementálnej nákladovej efektívnosti

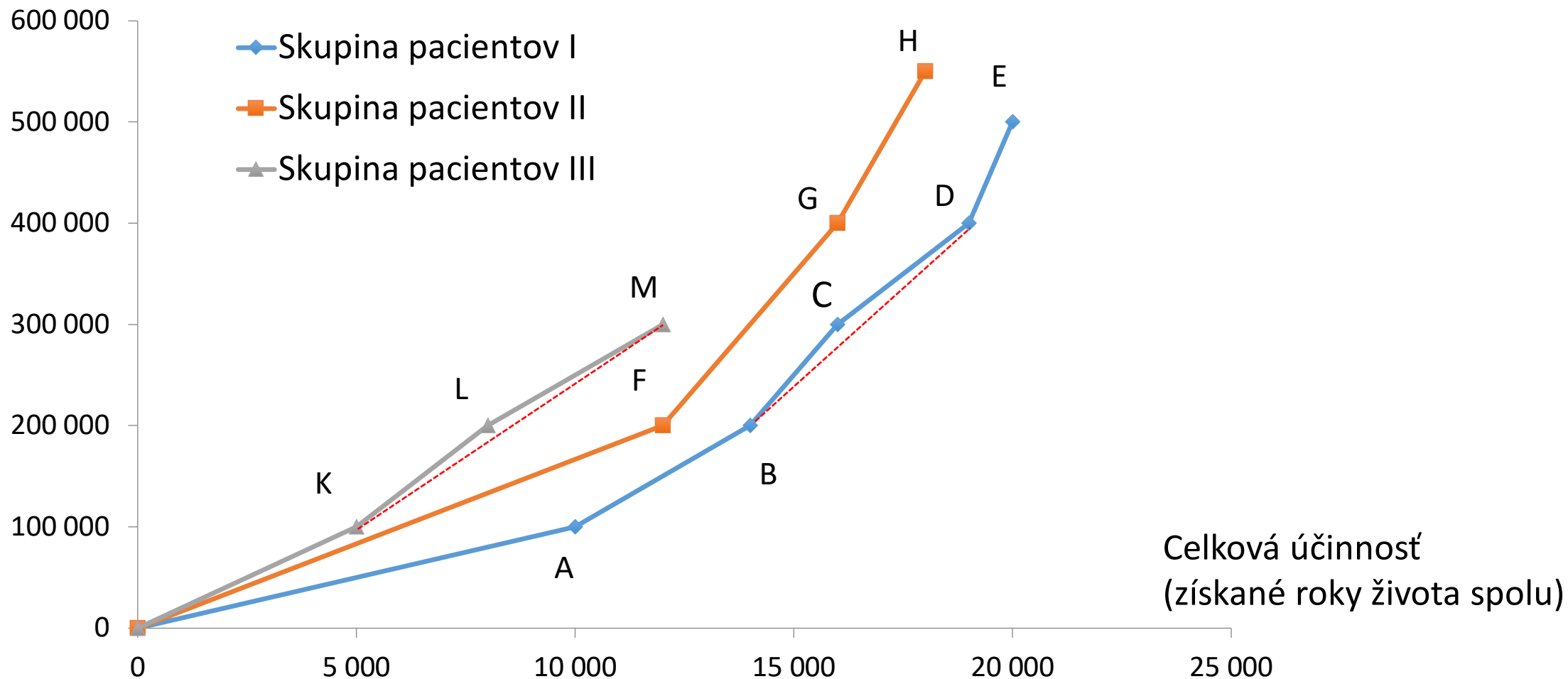
Liečebná stratégia I (rôzne typy rakoviny)				Liečebná stratégia II (Konečná fáza zlyhania obličiek)				Liečebná stratégia III (Infarkt myokardu)			
Alt.	dC	dE	dC/dE	Alt.	dC	dE	dC/dE	Alt.	C	E	dC/dE
A	100	10	10	F	200	12	17	K	100	5	20
B	100	4	25	G	200	4	50	L	100	3	33
C	100	2	50	H	150	2	75	M	100	4	25
D	100	3	33								
E	100	1	100								

- Alt. alternatíva
- dC inkrementálne náklady (dodatočné náklady)
- dE inkrementálna účinnosť (dodatočné roky života)
- dC/dE miera inkrementálnej nákladovej-efektívnosti (ICER)
- V každej alternatíve je 1000 pacientov



Interpretácia miery inkrementálnej nákladovej efektívnosti

Celkové náklady
(na 1000 pacientov)





Interpretácia miery inkrementálnej nákladovej efektívnosti

Z tabuľky a grafu môžeme vidieť tzv. rozšírenú dominanciu:

- Vzniká tam, kde miera inkrementálnej nákladovej efektívnosti (ICER) pre danú terapiu je vyššia od ďalšej, efektívnejšej alternatívy
- V príklade existujú dva prípady rozšírenej dominancie
 - Alternatíva C. Ak by sme všetkým 1000 pacientom dali alternatívu C, stálo by to 300 000 USD a získali by sme 16 000 rokov života. Avšak, ak by sme 500 pacientom dali alternatívu B a 500 pacientom alternatívu D, celkové náklady by stále boli 300 000, ale získali by sme 16 500 rokov života. Na grafe túto situáciu vidíme tak, že body B a D dokážeme spojiť čiarou s nižším sklonom (s nižšou mierou nákladovej efektívnosti), tak, že vynecháme bod C.
 - Alternatíva L – obkľúčili ju alternatíva K a M



Interpretácia miery inkrementálnej nákladovej efektívnosti

- Tento príklad predpokladá dve zjednodušenia (nemusia platiť v reálnom živote):
 1. Terapie sú perfektne rozdeliteľné
 2. Existujú konštantné výnosy z rozsahu



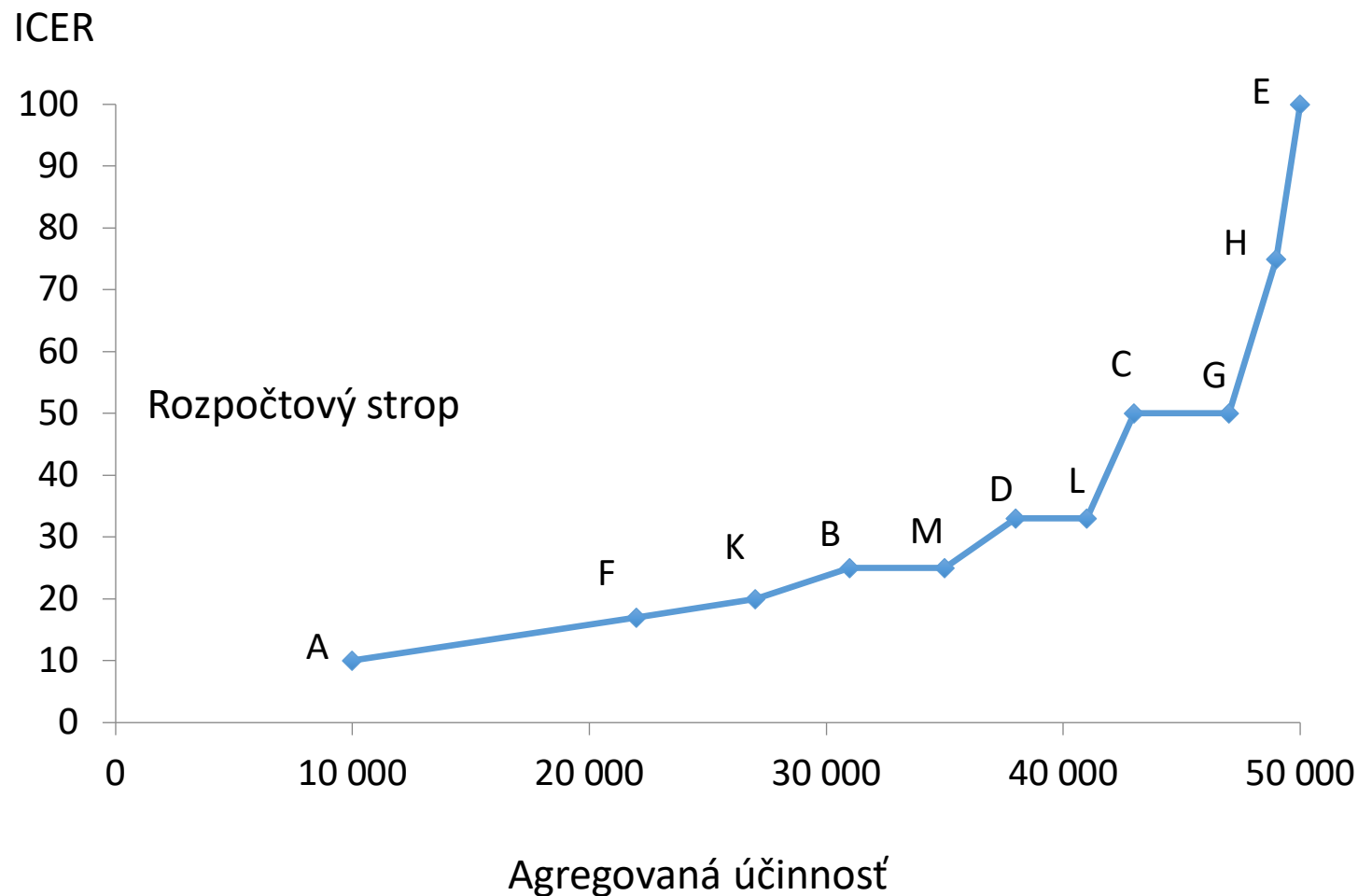
Interpretácia miery inkrementálnej nákladovej efektívnosti

Tento istý príklad môžeme použiť na určenie, ako môže byť rozdelený fixný rozpočet, ak je cieľom maximalizovať získané roky života

- Ak existuje rozpočtové obmedzenie, tak voľba terapie závisí od veľkosti rozpočtu
- Keď chceme maximalizovať počet získaných rokov z daného rozpočtu, musíme *zoradiť všetky terapie podľa príslušného ICER*, pričom štartujeme s 0 alternatívou, alebo s opciou nerobenia nič
- Následne implementujeme terapiu s *najnižším* ICER a pridávame ďalšie alternatívy z poradia, alebo ich nahrádzame až dovtedy, kým nevyčerpáme rozpočet.
- Taktiež je možné v rozpočte stanoviť, že nie sme ochotní zaplatiť viac ako určitý objem USD/EUR/Kč za jednotku účinnosti
- Alternatívny prístup je, ak chceme zaplatiť za jednotku účinnosti a až následne uvidíme, aký veľký rozpočet to implikuje



Interpretácia miery inkrementálnej nákladovej efektívnosti



Alt.	Celková účinnosť (získané roky života na 1000 pacientov)	ICER
A	10 000	10
F	22 000	17
K	27 000	20
B	31 000	25
M	35 000	25
D	38 000	33
L	41 000	33
C	43 000	50
G	47 000	50
H	49 000	75
E	50 000	100



Interpretácia miery inkrementálnej nákladovej efektívnosti

Table 2 LYG, Total costs and ICER for PCV13, PCV10 and no vaccination in Colombian children younger than 5 years, 2014

	No vaccine	PCV10	PCV13
Total discounted LYG	0	18 708	25 396
Discounted medical costs avoided	0	\$ - 13 703 271	\$ - 19 479 395
Vaccine costs*	0	\$ 28 920 564	\$ 31 904 432
Total costs	0	\$ 15 217 293	\$ 12 425 037
C/E Prevented cases (per additional LYG)		\$ 813.41	\$ 489.26
Incremental analysis			
ICER No Vaccine vs. PCV10	\$ 813.41		
ICER PCV10 vs. PCV13	\$ - 417.53		

*Included administration costs.
LYG: Life Years Gained.
C/E: Cost-effectiveness ratio.

$$ICER = \frac{dC}{dE}$$

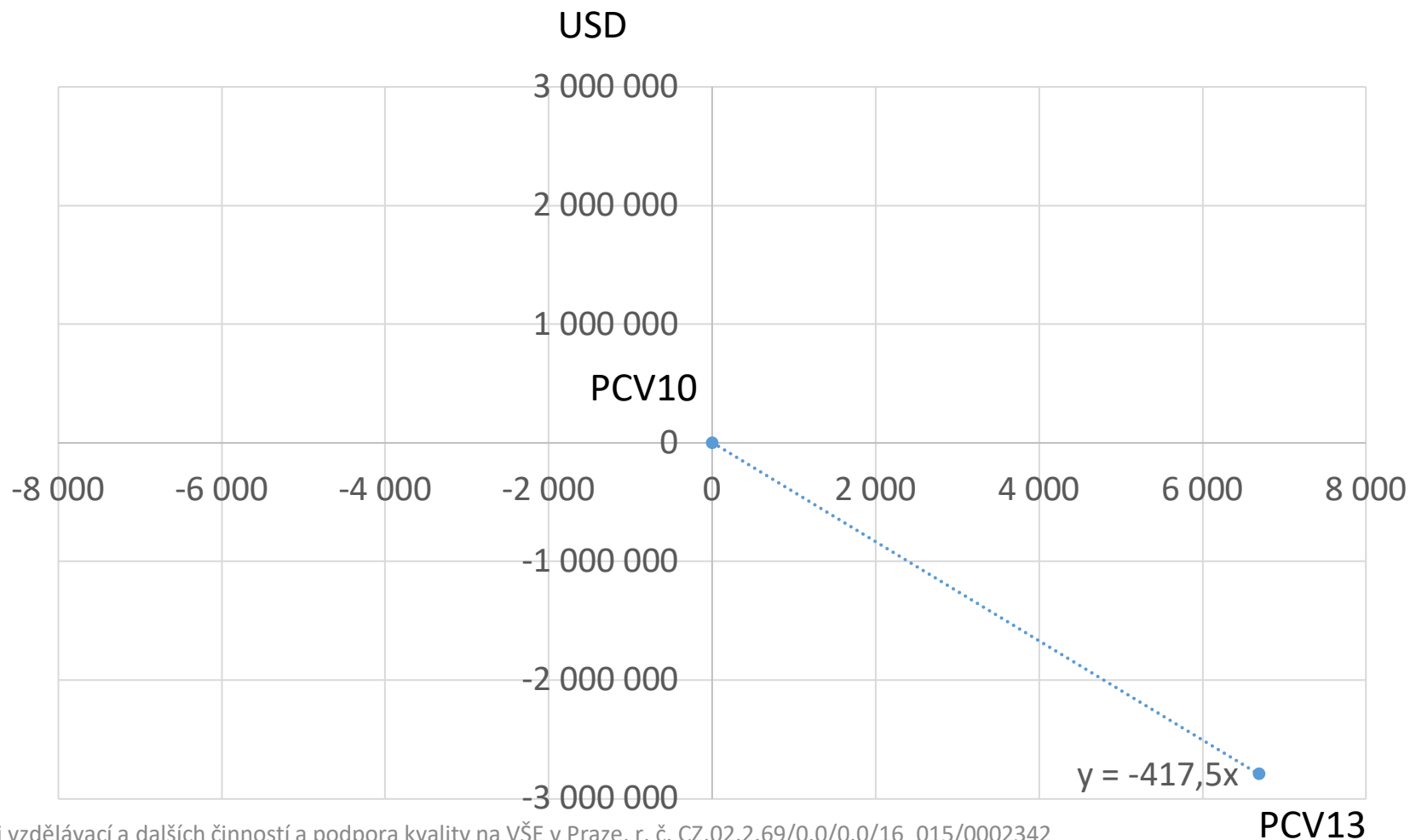
$$ICER = \frac{\text{změna Nákladov (USD)}}{\text{změna Efektu (LYG)}}$$

$$\frac{(15\,217\,293 - 0) \text{ USD}}{(18\,708 - 0) \text{ LYG}}$$

$$\frac{(12\,425\,037 - 15\,217\,293) \text{ USD}}{(25\,396 - 18\,708) \text{ LYG}} = \frac{-2\,792\,256 \text{ USD}}{6\,688 \text{ LYG}}$$



Interpretácia miery inkrementálnej nákladovej efektívnosti (ICER) + Cost effectiveness plane



Kvadrant dominancie –
terapia (PCV13) je
účinnnejšia a zároveň
lacnejšia ako komparátor
(PCV10)



Zhrnutie

- CEA je formou plného ekonomického hodnotenia, ktoré zahrňuje náklady aj následky
- CEA je veľmi populárna a je veľmi užitočná všade tam, kde je jeden jednoznačný cieľ terapie
- Terapie hodnotíme podľa ICER = zmena nákladov/zmena efektu
- Avšak, mnohé zdravotné programy majú viacnásobné ciele (výsledky) a otázka prisudzovania preferencií (hodnôt) k týmto výsledkom sa stáva centrálnym predmetom hodnotenia (to je už však predmetom CUA a ďalšej prednášky)



Zdroje

- <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/nice-guidance/nice-guidelines/how-we-develop-nice-guidelines/data-and-analytics-statement-of-intent>
- <https://www.dxc.technology/healthcare/insights/146938-how-real-world-evidence-transforms-the-entire-healthcare-ecosystem>
- Fletcher C., Peto R., 1977. *The natural history of chronic airflow obstruction*. British Medical Journal, p. 1645-1648.
- McElvaney N. et al, 2017. *Long-term efficacy and safety of α 1 proteinase inhibitor treatment for emphysema caused by severe α 1 antitrypsin deficiency: an open-label extension trial*. The Lancet, January 2017, v. 5, p. 51-60.
- Wong G. Et al, 2012. *Comparative Survival and Economic Benefits of Deceased Donor Kidney Transplantation and Dialysis in People with Varying Ages and Co-Morbidities*. PLOS One, v. 7.
- DRUMMOND, M F. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. Oxford: Oxford University Press, 2015. ISBN 978-0-19-966587-7.

Ďakujem veľmi pekne za pozornosť