

Návrh schématu sdílení rizik spojených se zaváděním inovativní terapie do systému hrazené péče v ČR

Gustava Jessica Vydrová, BA(HONS)

Diplomová práce
2023



Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně
Fakulta managementu a ekonomiky

Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně
Fakulta managementu a ekonomiky
Ústav managementu a marketingu

Akademický rok: 2022/2023

ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Gustava Jessica Vydrová, BA (Hons)**
Osobní číslo: **M200178**
Studijní program: **N0413A050020 Management ve zdravotnictví**
Forma studia: **Kombinovaná**
Téma práce: **Návrh schématu sdílení rizik spojených se zaváděním inovativní terapie do systému hrazené péče v ČR**

Zásady pro vypracování

Úvod

Definujte cíle práce a použité metody zpracování práce.

I. Teoretická část:

- Zpracujte literární rešerši k tématu metod hodnocení nových zdravotnických technologií.

II. Praktická část:

- Popište a analyzujte současný stav rozhodovacích procesů při hodnocení medicínských inovací.
- Navrhněte schémata sdílení rizik mezi plátcí a dodavateli zdravotnických technologií vedoucí k urychlení dostupnosti medicínských inovací pacientům v ČR.
- Zhodnoťte potenciál navržených schémat sdílení rizik pro snížení nejistoty plátců zdravotní péče.

Závěr

Rozsah diplomové práce: **cca 70 stran**
Forma zpracování diplomové práce: **tištěná/elektronická**

Seznam doporučené literatury:

ARNOLD, Renée J. G. *Pharmacoeconomics: From Theory to Practice*. 2nd Edition. Boca Raton: CRC Press, 2020, 334 s. ISBN 978-03675-2136-3.
DRUMMOND, Michael F., SCULPHER Mark J., CLAXTON Karl, STODDART Greg L., TORRANCE George W. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. 4th Edition. Oxford: Oxford University Press, 2015, 445 s. ISBN 978-0-19-966588-4.
ETHGEN, Olivier a STAGINNUS, Ulf. *The Future of Health Economics*. 1st Edition. London: Routledge, 2016, 306 s. ISBN 978-13155-5793-9.
STRACHOTOVÁ, Dana. *Farmakoeconomika*. 1 vydání. Praha: VŠCHT Praha, 2019, 175 s. ISBN 978-80759-2032-4.
TOUMI, Mondher. *Introduction to Market Access for Pharmaceuticals*. 1st Edition. Boca Raton: CRC Press, 2017, 204 s. ISBN 978-13153-1460-0.

Vedoucí diplomové práce: **Ing. Michaela Kovalová, Ph.D.**
Ústav průmyslového inženýrství a informačních systémů

Datum zadání diplomové práce: **10. února 2023**
Termín odevzdání diplomové práce: **24. dubna 2023**



prof. Ing. David Tuček, Ph.D.
děkan



prof. Ing. Boris Popesko, Ph.D.
garant studijního programu

PROHLÁŠENÍ AUTORA DIPLOMOVÉ PRÁCE

Prohlašuji, že

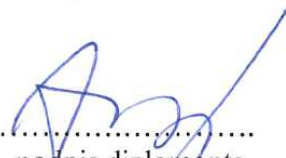
- beru na vědomí, že odevzdáním diplomové práce souhlasím se zveřejněním své práce podle zákona č. 111/1998 Sb. o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších právních předpisů, bez ohledu na výsledek obhajoby;
- beru na vědomí, že diplomová práce bude uložena v elektronické podobě v univerzitním informačním systému dostupná k prezenčnímu nahlédnutí, že jeden výtisk diplomové práce bude uložen na elektronickém nosiči v příruční knihovně Fakulty managementu a ekonomiky Univerzity Tomáše Bati ve Zlíně;
- byl/a jsem seznámen/a s tím, že na moji diplomovou práci se plně vztahuje zákon č. 121/2000 Sb. o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon) ve znění pozdějších právních předpisů, zejm. § 35 odst. 3;
- beru na vědomí, že podle § 60 odst. 1 autorského zákona má UTB ve Zlíně právo na uzavření licenční smlouvy o užití školního díla v rozsahu § 12 odst. 4 autorského zákona;
- beru na vědomí, že podle § 60 odst. 2 a 3 autorského zákona mohu užít své dílo – diplomovou práci nebo poskytnout licenci k jejímu využití jen připouští-li tak licenční smlouva uzavřená mezi mnou a Univerzitou Tomáše Bati ve Zlíně s tím, že vyrovnání případného přiměřeného příspěvku na úhradu nákladů, které byly Univerzitou Tomáše Bati ve Zlíně na vytvoření díla vynaloženy (až do jejich skutečné výše) bude rovněž předmětem této licenční smlouvy;
- beru na vědomí, že pokud bylo k vypracování diplomové práce využito softwaru poskytnutého Univerzitou Tomáše Bati ve Zlíně nebo jinými subjekty pouze ke studijním a výzkumným účelům (tedy pouze k nekomerčnímu využití), nelze výsledky diplomové práce využít ke komerčním účelům;
- beru na vědomí, že pokud je výstupem diplomové práce jakýkoliv softwarový produkt, považují se za součást práce rovněž i zdrojové kódy, popř. soubory, ze kterých se projekt skládá. Neodevzdání této součásti může být důvodem k neobhájení práce.

Prohlašuji,

1. že jsem na diplomové práci pracovala samostatně a použitou literaturu jsem citovala. V případě publikace výsledků budu uvedena jako spoluautor.
2. že odevzdaná verze diplomové práce a verze elektronická nahraná do IS/STAG jsou totožné.

V Praze 21. 4. 2023

Jméno a příjmení: Gustava Jessica Vydrová



.....
podpis diplomanta

ABSTRAKT

Pokroky v medicínském výzkumu stojí za rostoucí nabídkou stále preciznějších, potenciálně život zachraňujících, léků. Společně s inovacemi rostou také očekávání pacientů, avšak napjaté rozpočty zdravotních systémů potřebují důkazy o tom, že přínos nových, nákladných léků ve srovnání se současnými terapiemi, přinejmenším vyváží finanční hodnotu, kterou za ně výrobci požadují. Klinická evidence dostupná při registraci léku mnohdy není dostatečně zralá a nestačí k přesnému odhadu klinické a nákladové efektivity v budoucí praxi. Tato nejistota může zpozdit rozhodnutí o úhradě léku a zbrzdit přístup pacientů k lékům. Spolu se zaváděním inovativních léků proto výrobci přistupují k uzavírání dohod s plátcí zdravotní péče tak, aby minimalizovali riziko neefektivního vynaložení prostředků a zabezpečili svému léku vstup na trh. Dohody mohou být čistě na finanční bázi, čím dál častěji se ale objevuje snaha adresovat platbu za skutečně doručený výkon a navázat úhradu na měřitelný výsledek. Tyto dohody se souhrnně označují jako „dohody o řízeném vstupu“. Jejich potenciál pro rychlost vstupu léku a udržitelnost zdravotního systému je v současnosti v centru pozornosti odborné veřejnosti a je tématem této práce.

Klíčová slova: inovativní léky, HTA hodnocení, dopad do rozpočtu, sdílení rizik, dohody o řízeném vstupu

ABSTRACT

Advances in medical research are behind a growing supply of highly precise, potentially life-saving, drugs. Along with innovation, patient expectations are rising, but stretched health care budgets need more evidence that the benefits of expensive drugs compared to current therapies at least outweigh the financial value that manufacturers demand for them. Data and clinical evidence available at the time of drug registration are often not sufficiently mature to accurately estimate clinical and cost-effectiveness in future practice. This uncertainty can delay reimbursement decisions and inhibit patient access to medications. Together with the introduction of innovative drugs, manufacturers therefore conclude different agreements with health care payers in order to minimize the risk of inefficient spending of funds and ensure the access of their drug into the market. Agreements can be purely on a financial basis, but more often there is an effort to address payment for actually delivered performance and payment for a measurable result. These agreements are collectively referred to as "managed entry agreements". Their potential for the speed of drug entry and the sustainability of the health system is currently in the center of attention of the professional public and is the topic of this work.

Keywords: medicin inovations, HTA assessment, budget impact, risk-sharing, managed entry agreements

PODĚKOVÁNÍ

Ráda bych poděkovala vedoucí své diplomové práce, Ing. Michaele Kovalové, Ph.D., za odbornou a metodologickou pomoc a za vstřícný a trpělivý přístup, kterým mě motivovala během studia i při psaní. Dále bych ráda poděkovala MUDr. Tomášovi Doležalovi, Ph.D. a Ing. Tomášovi Mlčochovi za cenné rady a inspiraci. Mé poděkování patří také mým nejbližším milým lidem, za jejich podporu a trpělivost se mnou (celoživotně).

Prohlašuji, že odevzdaná verze diplomové práce a verze elektronická nahraná do IS/STAG jsou totožné.

OBSAH

OBSAH.....	7
ÚVOD.....	9
CÍLE A METODY ZPRACOVÁNÍ PRÁCE	11
I. 12	
TEORETICKÁ ČÁST.....	12
1 PROBLEMATIKA FINANCOVÁNÍ MEDICÍNSKÝCH INOVACÍ.....	13
1.1 PRÁVNÍ A EKONOMICKÉ ASPEKTY VSTUPU NOVÝCH LÉKŮ NA ČESKÝ TRH	13
1.2 PŘEDPOKLADY PRO VSTUP DO SYSTÉMU HRAZENÉ ZDRAVOTNÍ PÉČE	16
1.3 DOSTUPNOST INOVACÍ PŘI NEZAŘAZENÍ DO SYSTÉMU HRAZENÉ PÉČE	19
2.1 METODIKA HODNOCENÍ A POSTUP ŘÍZENÍ O ÚHRADĚ NOVÉHO LÉKU.....	26
2.2 TYPY FARMAKOEKONOMICKÝCH ANALÝZ	29
2.3 HODNOCENÍ DOPADU DO ROZPOČTU	30
3 MODELY SDÍLENÍ RIZIK.....	33
II. 37	
PRAKTICKÁ ČÁST.....	37
4 PROCES ROZHODOVÁNÍ O ŽÁDOSTI O ZAŘAZENÍ MODERNÍ TERAPIE DO SYSTÉMU HRAZENÉ PÉČE	38
4.1 POPIS KANDIDUJÍCÍ MODERNÍ TERAPIE.....	39
4.2 POPIS KANDIDUJÍCÍ MODERNÍ TERAPIE.....	41
4.3 VÝBĚR TYPU FARMAKOEKONOMICKÉ ANALÝZY	48
4.4 STANOVENÍ CENY LÉKU DLE CENOVÉ REGULACE.....	49
4.5 ODHAD VELIKOSTI CÍLOVÉ POPULACE A KALKULACE DOPADU DO ROZPOČTU	51
5 ÚLOHA PLÁTCŮ ZDRAVOTNÍ PÉČE V ŘÍZENÍ O ÚHRADĚ LÉKU.....	53
5.1 ZDRAVOTNÍ POJIŠŤOVNY A JEJICH VLIV NA ZAJIŠTĚNÍ DOSTUPNOSTI INOVATIVNÍCH LÉKŮ	53
5.2 MODEL SDÍLENÍ RIZIK A PRAKTICKÉ DOPADY U ZVOLENÉ TERAPIE.....	54
6 ANALÝZA RŮZNÝCH MODELŮ SDÍLENÍ RIZIKA.....	57
6.1 MODELY SOUČASNÝCH A POKROČILÝCH FOREM MEAS	57
6.2 POROVNÁNÍ VÝSTUPŮ PŘI POUŽITÍ RŮZNÝCH TYPŮ MEAS	59
6.3 VYHODNOCENÍ POTENCIÁLU VYUŽITÍ NOVÝCH MODELŮ MEAS PRO ZLEPŠENÍ PŘÍSTUPU PACIENTŮ K INOVATIVNÍ LÉČBĚ.....	60

6.4 EFEKT ZMĚNY ZÁKONA Č. 48 NA MOŽNOSTI UŽITÍ NOVÝCH FOREM MEAS V ČR.....	60
ZÁVĚR.....	62
SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	64
SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK	71
SEZNAM OBRÁZKŮ	73
SEZNAM TABULEK.....	74

ÚVOD

Evropský farmaceutický trh představuje komplexní systém, společně řízený evropskou lékovou agenturou, přičemž na úrovni jednotlivých zemí je regulovaný samostatnými vnitrostátními systémy. Výdaje na zdravotnictví tvoří v Evropě významnou část HDP, přičemž výdaje na léčiva jsou jednou z nejdůležitějších položek zdravotních nákladů. OECD (2022) Léky obecně, ale zejména pokroky v jejich vývoji a rostoucí nabídka inovativních léčiv, jsou vnímány jako prostředek ke zlepšení blahobytu a celkové kvality života.

V listopadu 2020 byla Evropskou komisí přijata Farmaceutická strategie pro Evropu, jejímž hlavním cílem je zvýšit dostupnost bezpečných inovativních léčivých přípravků a technologií ve všech státech EU a snížit rozdíly v dostupnosti léků v jednotlivých zemích.

Tento krok představuje pro regulátory, tvůrce rozhodnutí a zúčastněné strany zadání, které není jednoduché splnit. V současnosti není výjimkou, že rozdíl v dostupnosti léku v sousedících zemích je řádu několika let. Významnější však je, že v některých zemích se přípravky na trh ani nedostanou. (Moll, 2023)

Evropská komise každoročně schválí vysoký počet inovativních léků na základě doporučení Evropské lékové agentury. Léky jsou obvykle v rámci EU schváleny centralizovaným způsobem a registrace udělená agenturou platí ve všech státech EU najednou. Avšak samotná registrace léčivého přípravku nezaručuje, že bude ihned dostupný pacientovi, tedy že mu bude léčba tímto přípravkem uhrazena.

Podle studie analytické společnosti IQVIA pro Evropskou federaci farmaceutických firem (EFPIA) bylo mezi lety 2017 a 2020 v EU centrálně zaregistrováno 160 inovativních léků. Průzkum ve 39 zemích odhalil, že nejvíce nově registrovaných preparátů bylo k začátku roku 2022 dostupných v Německu (147) a nejméně v Lotyšsku (26). Česko s 88 přípravky dosáhlo místa jedenáctého s tím, že zhruba pětina z těchto léků je dostupná s nějakým omezením.

Bariéry vstupu inovativních léků na trh mají různé příčiny, od legislativních, organizačních, finančních, ale třeba i technologických, kdy je aplikace léku možná pouze ve vysoce specializovaném centru.

V jednotlivých státech, včetně České republiky, probíhá po zaregistrování léku vlastní, mnohdy komplikované a časově náročné, cenové a úhradové posouzení. Až po jeho skončení je lék vpuštěn do systému a je pacientům plně nebo zčásti hrazen. Součástí rozhodnutí o úhradě léku je rovněž stanovení indikačních omezení, která zásadně ovlivňují, jakým pacientům a v jaké fázi léčby

se mohou pacienti k léčivu dostat. Tato omezení se mohou stát od státu lišit a tedy lék, který je v jednom státě pacientům podáván v celém spektru registrovaných indikací může být v jiném státě omezen pouze na některou vybranou indikaci a v ostatních nesmí být používán. I tato skutečnost pak může způsobit rozdíl ve vnímané míře přístupu k léčbě. Rychlost dostupnosti je podle Toumi (2017) čtvrtým nejdůležitějším měřítkem úspěchu léku na trhu, po překonání překážek s prokázáním účinnosti, bezpečnosti a kvality.

Nové, většinou velmi drahé, léky nabízejí čím dál přesněji cílený efekt, avšak bez možnosti dostatečně robustního statistického průkazu v reálné klinické praxi v době, kdy se ucházejí o uvedení na trh. Tento fakt je z pohledu hodnotitelů a plátců zdravotní péče příčinou nejistoty ohledně budoucí účinnosti a hodnoty, kterou lék opravdu přinese mimo prostředí klinického hodnocení. Způsobem, jak se vyrovnat s nejistotou, vyplývající z omezeného množství údajů při vstupu léčivého přípravku na trh, bylo zavedení různých forem dohod o sdílení rizik mezi farmaceutickými výrobci a plátců zdravotní péče. Tyto dohody jsou často označovány jako dohody o řízeném vstupu (MEAs, managed entry agreements).

Obecně existují dva typy těchto dohod: dohody finanční a dohody založené na výsledku. Zatímco ekonomicky založené dohody jsou již v našem systému široce využívány a prakticky žádný nový lék se bez nějakého typu dohody o sdílení rizik do systému hrazené péče nedostane, druhý typ dohody je založen na nutnosti následně měřit vytyčený parametr výkonu, což je spojeno s dalšími procesy a náklady a jeho využití zůstává omezené. (Tribune.cz, 2019)

Tato práce si klade za cíl přinést detailnější vhled do procesu rozhodování o úhradě léku a roli jednotlivých subjektů, které se podílejí na zajištění včasného přístupu pacientů k léčbě. Ve fázi, kdy nový lék dosáhne registrace, je dalším stěžejním momentem získání souhlasu plátců (a správců veřejných zdravotních rozpočtů) s jeho zařazením do systému úhrad. Na základě znalosti tohoto procesu je řešena otázka optimálního nastavení sdílení rizik mezi plátcem a výrobcem inovativního léku a srovnání potenciálu jednotlivých možností ve smyslu přínosu pro pacienta, tedy aby byl pro něj lék dosažitelný včas a s úhradou ze zdravotního pojištění.

CÍLE A METODY ZPRACOVÁNÍ PRÁCE

Cíle:

V této práci jsou analyzovány různé typy dohod o řízeném vstupu za účelem jejich srovnání z hlediska využitelnosti a možného přínosu pro optimalizaci efektivního využití finančních zdrojů při zavádění nových farmaceutických technologií v České republice.

Teoretická část:

V teoretické části jsou popsány procesy a vlivy, které se uplatňují při hodnocení zdravotnických technologií. Jsou dány legislativním rámcem a metodikami příslušných rozhodovacích autorit. Jejich jasná interpretace a transparentnost jsou významnými faktory, které výrobcům pomáhají vyhodnotit možnosti a úskalí spojená s procesem proniknutí na konkrétní trh ještě dříve, než se pro vstup svého přípravku na trh rozhodnou a plátcům poskytují důležitý podklad k efektivnímu řízení limitovaných rozpočtů.

Praktická část:

Praktická část je zaměřena na zjištění efektu různých typů dohod při posouzení inovativních technologií v odlišných terapeutických oblastech. Analyzuje, kde jsou možnosti a bariéry užití jednotlivých schémat a hledá odpověď na otázku, zda existuje univerzální kombinace metod pro dosažení optima, tedy stavu, při kterém jsou prostředky ze systému vynakládány za skutečně doručený efekt.

I. TEORETICKÁ ČÁST

1 PROBLEMATIKA FINANCOVÁNÍ MEDICÍNSKÝCH INOVACÍ

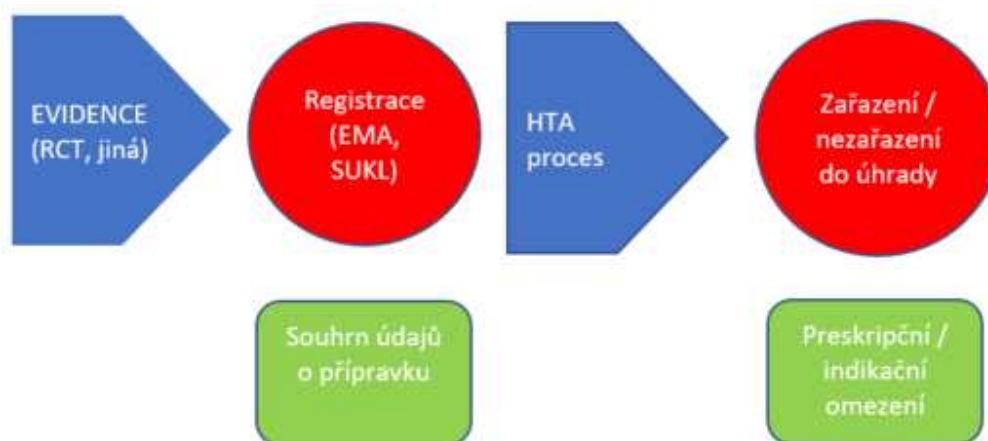
Rostoucí nabídka inovativních léčiv na straně farmaceutických firem a zvyšující se zájem ze strany pacientů, kteří očekávají ruku v ruce s rozvojem medicíny kvalitnější péči, enormně zesiluje tlak na rozpočty zdravotní péče. Tvůrci politik musí hledat cesty, jak vyvážit celkové náklady na léčiva s potřebou zajistit včasný přístup k novým lékům. Téma optimalizace výdajů na léky není ničím novým a již mnoho let se při posuzování nově vstupujících zdravotnických technologií uplatňují jasně specifikovaná farmakoekonomická kritéria, která přísně určují pravidla pro prokázání klinického přínosu, naplnění neuspokojené medicínské potřeby a kvantifikaci nákladové efektivity. (Ethgen, 2016). Neméně důležitým momentem je však po zdolání všech těchto úskalí ještě přesvědčit plátce zdravotní péče, že přicházející inovace bude skutečně efektivní v poměru k vynaloženým prostředkům. Data o účinnosti nových léků v době jejich vstupu na trh většinou nejsou dostatečně zralá na to, aby zaručila spolehlivý výsledek v klinické praxi. Pro snížení těchto nejistot přistupují plátcí k uzavírání dohod s výrobcí léků, jimiž se riziko z nedoručení kýženého efektu rozděluje mezi obě zúčastněné strany. Ovšem stejně, jako se vyvíjí trh s léky směrem k individualizované, vysoce efektivní léčbě, musí se přizpůsobit také schémata sdílení rizik, aby vhodně pokryla konkrétní situaci.

1.1 Právní a ekonomické aspekty vstupu nových léků na český trh

Vstupem nového léku na trh rozumíme zajištění jeho dostupnosti pro pacienty včetně jeho plné nebo částečné úhrady z prostředků veřejného zdravotního pojištění. (Arnold, 2020)

Až na výjimky povolené zákonem mohou být na trh v České republice uvedeny pouze registrované léčivé přípravky. Registraci lze získat rozhodnutím Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL) nebo častěji formou centrální registrace po schválení Evropskou lékovou agenturou (EMA) Během procesu registrace musí výrobce prokázat, že je lék účinný a zároveň bezpečný. Zároveň SÚKL nebo EMA schvalují i tzv. souhrn údajů o přípravku (SPC), v němž výrobce popisuje, k léčbě kterých nemocí, v jakých dávkách a za jakých podmínek lze lék užívat. (Arcus-oc.org)

Další cesta k pacientovi závisí na výrobcí (držiteli registrace), zda požádá Státní ústav pro kontrolu léčiv - lokální autoritu, zmocněnou k provedení hodnocení zdravotnické technologie (HTA proces) – o stanovení ceny a úhrady léku.



Obrázek 1: Grafické vyjádření procesu k zajištění dostupnosti léku pacientovi

Vlastní zpracování dle Doležal, 2016

Jedná-li se o léky, které nejsou vázány na lékařský předpis, takové mohou být uvedeny na trh ihned po registraci, jsou tedy dostupné okamžitě. Cena je určena výrobcem a obchodní přírůžka distributorů a lékárny není nijak limitována, rozhodující je obchodní strategie v rámci existující hospodářské soutěže. (Asociace inovativního farmaceutického průmyslu)

Léky vázané na lékařský předpis mohou být plně nebo částečně hrazeny ze zdravotního pojištění, pokud nepatří do kategorií, které vylučují úhradu ze zdravotního pojištění, jako jsou například antikoncepce, léky na potenci a jiné.

V některých výjimečných případech, obvykle spojených se závažným či vzácným onemocněním nebo v situaci, kdy v zemi chybí odpovídající lék, může lékař pacientovi předepsat i u nás neregistrovaný léčivý přípravek, pokud je registrován v jiném státě. Za předpokladu, že je úhrada dopředu schválena revizním lékařem zdravotní pojišťovny, je takový individuálně dovezený lék hrazen ze zdravotního pojištění. Neregistrovaným lékem může být léčena i skupina pacientů v rámci tzv. specifického léčebného programu, a to v případě léčby, prevence či stanovení diagnózy stavů závažně ohrožujících lidské zdraví. Program povoluje ministerstvo zdravotnictví a lék může být hrazen ze zdravotního pojištění, pokud je schválena žádost o úhradu. Neregistrovaný lék může být podáván také během schváleného klinického hodnocení léku, tedy ještě před jeho schválením pro běžné léčení. O zařazení pacienta do klinického hodnocení rozhoduje ošetřující lékař. Léky podávané v rámci klinických hodnocení jsou pacientům poskytovány zdarma. (Sukl.cz)

O přesné výši maximální ceny a výši a podmínkách úhrady Státní ústav pro kontrolu léčiv rozhoduje na základě žádosti podané držitelem registrace.

Stanovení ceny a úhrady léků podléhá těmto zákonům: zákon č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění, zákon č. 500/2004 Sb., správní řád, vyhláška MZ č. 376/2011 Sb., kterou se provádějí některá ustanovení zákona o veřejném zdravotním pojištění.

Lék, který má být plně nebo částečně hrazen ze zdravotního pojištění, podléhá ze zákona regulaci ceny, a to na všech úrovních dodavatelského řetězce: zákonná omezení regulují cenu výrobce i obchodní marže distributora a lékárny; jedná se o cenovou regulaci. Výši úhrady a podmínky, za kterých bude lék hrazen, upravuje úhradová regulace. Oba typy regulace se vzájemně prolínají a ovlivňují, jsou realizovány obdobnou metodikou a často v rámci společného administrativního procesu, avšak mají mírně odlišný cíl: zatímco cenová regulace limituje tvorbu ceny na straně dodavatelů léčiv, úhradová regulace tvoří rámec pro veřejnoprávní nárok pacienta na úhradu v komplexním měřítku z pohledu konkrétní indikace a dotýká se tak vztahů mezi výrobcem léku a pojišťovnou, poskytovatelem zdravotních služeb, pacientem i lékárnou.

Cenová regulace se týká většiny léků, nejsou-li vyjmuty z regulace cenovým rozhodnutím ministerstva zdravotnictví – v takovém případě podléhají pouze povinnosti ohlásit cenu původce Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv; typicky jde o léky, které mají alespoň čtyři dodavatele.

Regulaci stanovením maximální ceny provádí SÚKL ve správním řízení, přičemž vychází z (Zákon č. 48/1997 Sb.):

- průměru cen výrobce daného léku ze tří nejlevnějších států tzv. referenčního koše, nebo
- ceny výrobce dohodnuté se zdravotní pojišťovnou, je-li nižší než průměr cen, nebo
- ceny výrobce nejvíc podobného léku nebo potraviny pro zvláštní lékařské účely zjištěné v zemích referenčního koše nebo v České republice

K maximálním cenám se ještě připočítává obchodní přírážka distributora a lékárny, jejíž maximální výše je stanovena cenovým předpisem ministerstva zdravotnictví, a DPH. Součtem vzniká maximální konečná prodejní cena pro pacienty, která nesmí být překročena, ale výrobce ji může nastavit libovolně níže.

Rovněž úhrada je stanovena v rámci správního řízení před SÚKLEM. Úhrada de novo se stanovuje (Zákon č. 48/1997 Sb.):

- podle nejnižší ceny výrobce v kterékoli zemi EU, nebo
- podle výše úhrady za jiný srovnatelně účinný lék, nebo
- podle ceny výrobce dohodnuté se zdravotní pojišťovnou, nebo

- ve výši úhrady dohodnuté se všemi zdravotními pojišťovnami

U léku podobného či zaměnitelného s lékem již hrazeným se úhrada určuje:

- podle přípravku, který již je hrazen a má stejnou léčivou látku i formu, nebo
- podle výše úhrady, která byla stanovena skupině zaměnitelných přípravků, tzv. referenční skupině.

Ve speciálních případech, např. je-li úhrada stanovována vysoce inovativnímu léčivému přípravku, u něhož není dostatek informací o finančních nákladech a výsledcích léčby, může být úhrada stanovena dočasně, s maximální délkou 5 let.

Rozdíl mezi cenou léku a stanovenou úhradou představuje maximální možný doplatek pacienta. Skutečný doplatek se ale odvíjí od obchodní politiky zúčastněných článků v distribučním řetězci a proto se úroveň doplatku za jeden konkrétní lék často v jednotlivých lékárnách liší. Distributor i lékárna se mohou volně rozhodnout, zda si připočtou obchodní přírůstek v plné nebo nižší výši, než připouští cenový předpis ministerstva zdravotnictví.

V případě inovativních léků je však reálná výše úhrady závislá na stanovisku plátců k dopadu na rozpočet z veřejného zdravotního pojištění, které zahrnuje širší perspektivu, než pouhé farmakologické náklady na danou terapii. Všechny tyto skutečnosti musí být výrobcem pečlivě zváženy před podáním žádosti o cenu a úhradu. (Arcus-oc.org)

1.2 Předpoklady pro vstup do systému hrazené zdravotní péče

Pro vstup do systému úhrad musí farmaceutický výrobce v rámci správního řízení prokázat, že ve srovnání se stávající léčbou, která je již dostupná a hrazená, je jeho přípravek minimálně stejně, v lepším případě více účinný. Podmínka srovnání nákladů a přínosů nové léčby proti stávající léčbě je obvyklá ve všech regulačních systémech, pomocí kterých se v členských státech EU rozhoduje o financování nové terapie, byť kritéria se mohou v jednotlivých státech lišit v závislosti na stanovených prioritách (Toumi, 2017).

SÚKL při stanovení výše a podmínek úhrady hodnotí zejména tyto aspekty (Zákon č. 48/1997 Sb., část šestá):

- terapeutická účinnost a bezpečnost léku,
- závažnost onemocnění, pro které je přípravek určen,
- hodnocení nákladové efektivity

- veřejný zájem na zajištění kvality a dostupnosti zdravotní péče, fungování systému zdravotnictví a jeho stability v rámci finančních možností systému veřejného zdravotního pojištění,
- nahraditelnost jiným lékem a doporučené postupy odborníků,
- dopad na finanční prostředky veřejného zdravotního pojištění.

Cílem je zabezpečit, aby se za stejně nebo obdobně účinnou a bezpečnou léčbu nevynakládaly větší finanční prostředky, než se aktuálně ze systému zdravotního pojištění hradí.

SÚKL posuzuje klinické i ekonomické aspekty zařazení přípravku do systému úhrad, přičemž zohledňuje odborné podklady z klinických studií a farmakoekonomické analýzy nákladové efektivity a dopadu na rozpočet, předložené farmaceutickou společností, uvádějící přípravek na český trh. Každá žádost musí být doprovázena dokumentací tvořenou dostupnou evidencí a plnými zněními publikací s výsledky klinických studií. Žadatel musí specifikovat, pro jaké terapeutické indikace a podskupiny pacientů je úhrada požadována, včetně formulace podmínek úhrady, přičemž by neměl být překročen rozsah, vymezený Souhrnem údajů o přípravku (SPC). SPC je dokument, který obsahuje veškeré podstatné informace související s používáním léčivého přípravku, jeho dávkováním, indikacemi, interakcemi, nežádoucími účinky, farmakodynamickými a farmakokinetickými vlastnostmi a dále obsahuje informace o správném zacházení s lékem. Je součástí rozhodnutí o registraci léčivého přípravku. (Všeobecná zdravotní pojišťovna, 2016)

Pro zpřesnění budoucího postavení v praxi je nutné v žádosti popsat management léčby hodnocené indikace, ideálně formou grafického schématu s vyznačením umístění hodnocené intervence. Schéma by mělo navazovat na relevantní národní a mezinárodní doporučené klinické postupy a ukázat postavení přípravků také ve vztahu ke komparátorům a předchozím a následným liniím léčby. Ve schématu by měly být zahrnuty všechny identifikované komparátory, přičemž pro další hodnocení jsou vždy vybrány relevantní komparátory, tedy ty, které jsou obvykle používané a hrazené z prostředků veřejného pojištění. Nemusí se přitom jednat jen o přípravky. Nejdůležitějšími komparátory jsou ty, které mají obdobnou a blízkou účinnost na základě dostupné klinické evidence. Jsou-li dostupné na trhu, mohou mít vliv na zařazení nebo nezařazení do referenční/pseudoreferenční skupiny, nebo mohou sloužit jako evidence pro nákladovou efektivitu. Komparativní klinická účinnost, resp. klinický přínos je hodnocen na základě podrobné informace o randomizovaných kontrolovaných studiích (RCTs), meta-analýzách a dalších studiích, které prokazují klinické přínosy hodnoceného přípravku v registrovaném dávkování v požadované indikaci ve srovnání s komparátory používanými v klinické praxi. Mohou být zahrnuty i studie kontrolované placebem

nebo podpůrnou léčbou a nekontrolované studie, pokud poskytují důkazy relevantních klinických přínosů. Není-li taková studie k dispozici (např. z důvodu, že v době zahájení studie nebyla komparovaná léčba dostupná), je možné posouzení komparativní účinnosti založit na meta-analýze nebo nepřímém srovnání.

Levels of Evidence for Pharmacoeconomic Decision making		
	Sources of Efficacy Data	Sources of Cost Data
<p style="text-align: center;">Higher</p> <p style="text-align: center;">↑</p> <p style="text-align: center;">Strength of Evidence</p> <p style="text-align: center;">↓</p> <p style="text-align: center;">Lower</p>	1. Clinical trials	1. National estimates
	2. Observational studies	2. Regional/local estimates
	3. Insurance databases	3. Single or group of hospitals or institutions
	4. Case registries	4. Estimates from similar geographical regions
	5. Public health statistics	5. Expert opinion
	6. Surveys	
	7. Unpublished data	

Obrázek 2: Váha důkazů pro HTA rozhodování
(Zdroj: Goodman, 2004)

Předložená klinická evidence musí být důsledně popsána z hlediska designu (charakteristika relevantní populace, podmínky randomizace a stratifikace, možné zkreslující faktory jako jsou komorbidity, souběžná léčba, předchozí terapie a další) a sledovaných parametrů studie (endpoints).

Endpoints musí být rozlišeny na primární a sekundární. Většinou jsou primárními parametry celkové přežití, výskyt nežádoucích událostí, kvalita života ve vztahu ke zdraví atd.

Klinickou evidenci je třeba doplnit o přehled silných stránek a limitací a možného zkreslení výsledků. Ke zpracování údajů o účinnosti a posouzení klinického přínosu je dále nezbytné předložit informace, které se týkají zpracování dat, např. využití pokročilých statistických metod v rámci zpracování dat ze studie, jakými jsou odstranění vlivu cross-over aj.

Obdobným způsobem musí být zpracovány údaje o komparativní bezpečnosti, které umožňují porovnání celkového profilu nežádoucích příhod pro hodnocenou intervenci i relevantní komparátory. Tato část by měla zahrnovat informace o údajích účinnosti a bezpečnosti ze

současné klinické praxe (např. registry organizované v ČR nebo v zahraničí), pokud jsou taková data dostupná a relevantní pro posuzovaný případ.

Jsou-li předmětem posuzování ve správním řízení přípravky pro vzácná onemocnění s aktivní orphan designací, jsou součástí hodnocení také specifická kritéria dle ustanovení §39 da zákona č. 48/1997 Sb. o veřejném zdravotním pojištění. Těmi jsou:

- Celospolečenský význam možnosti terapeutického ovlivnění onemocnění
- Dopady léčby na systém zdravotního pojištění a sociálního zabezpečení
- Prokazatelný přínos na zlepšení kvality života pacienta
- Reálné možnosti pro zajištění poskytování úspěšné a efektivní léčby v síti poskytovatelů zdravotních služeb

Klinická část žádosti musí být doplněna farmakoekonomickou analýzou a analýzou dopadu do rozpočtu, které jsou založené na cílové populaci a nákladech ze zdravotního pojištění.

Kompletní dokumentace spolu se žádostí musí vyhovovat legislativním a odborným požadavkům. Pokud SÚKL nalezne v dokumentaci nedostatek, který z jeho pohledu lze napravit, dožádá si doplnění ve výzvě k součinnosti. Jestliže ze strany žadatele není nedostatek ve stanovené lhůtě zhojen, vydá SÚKL negativní rozhodnutí a posuzovaný přípravek do systému úhrad nezařadí. Držitel registrace je oprávněn podat svou žádost znovu a zvýšit svou šanci na úspěch provedením příslušných úprav na základě poučení z předchozího řízení. Proti negativnímu rozhodnutí se lze rovněž odvolat k nadřízenému orgánu, Ministerstvu zdravotnictví, ovšem v takovém případě je potřeba počítat s čekáním na rozhodnutí v odvolacím řízení, které v průměru trvá dva roky. Po tuto dobu není možné znovu podat žádost o úhradu pro tentýž lék ve stejné indikaci z důvodu litispendence.

1.3 Dostupnost inovací při nezařazení do systému hrazené péče

Potřebuje-li pacient lék, který dosud není zařazen do systému hrazené péče, případně je hrazen pouze pro jiné indikace, zákon o veřejném zdravotním pojištění zahrnuje možnost získat individuální a mimořádnou úhradu. Tato možnost je zakotvena v §16 zákona č. 48/1997 Sb. o veřejném zdravotním pojištění, který vymezuje v zásadě tři podmínky: lék, o který pacient žádá, nesmí být hrazený jinými způsoby, nesmí pro něj existovat žádná hrazená alternativa a musí se jednat o výjimečnou situaci. (Plevák, 2022)

Souhlas s úhradou je však – s výjimkou případů, kdy hrozí nebezpečí z prodlení - vázán na rozhodnutí revizního lékaře dané zdravotní pojišťovny. Proces má svá úskalí a ne vždy je žádost

vyřízena pozitivně. Předmětem žádosti se nezřídka stává přípravek, který již má podanou žádost o cenu a úhradu u Státního ústavu pro kontrolu léčiv a řízení dosud probíhá, nebo mu již byla v jiné indikaci úhrada stanovena. Tím se původní význam §16, který směřoval k řešení ohrožení zdravotního stavu pacienta zajištěním dosud nehrazeného, drahého, nebo ve výjimečných případech i neregistrovaného léku, posunul do role nástroje suplujícího pomalý proces správního řízení o standardní úhradě. Navíc úhrada požadovaná přes paragraf 16 mnohdy významně převyšuje tu, která by byla ve správním řízení dosažitelná.

Pro zdravotní systém tak neúměrně narůstají náklady a spolu s tím se snižuje ochota a délka odezvy pojišťoven při řešení jednotlivých případů. Zákon navíc nezakotvuje žádnou metodiku a tak schvalování žádostí není předvídatelné ani konzistentní mezi zdravotními pojišťovnami, ani mezi jednotlivými případy téže pojišťovny. (Tácha, 2019)

Nová právní úprava zákona č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění, platná od roku 2022, otevřela dveře ke zlepšení situace jednak zakotvením postupu pro stanovení úhrady lékům na vzácná onemocnění a dále zjednodušením podmínek pro vysoce inovativní léčivé přípravky. Zejména v případě vzácných onemocnění jde o přelomový krok, při němž jsou do procesu rozhodování o úhradě nově zahrnuty také patientská organizace a odborná lékařská společnost jako poradní orgán Ministerstva zdravotnictví. Předmětem posouzení mimo nákladovosti je zejména zohlednění zdravotního a sociálního dopadu do života pacientů, tzv. měkká kritéria. Stanovisko poradního orgánu je závazné pro Státní ústav pro kontrolu léčiv, který je pověřen vydat konečné rozhodnutí ve stanovené lhůtě 110 dnů. V případě zamítnutí žádosti může držitel registrace podat další žádost po půl roce, nebo může pacient dále individuálně žádat svou pojišťovnu. Za rok 2022 bylo zahájeno celkem 13 řízení s léky na vzácná onemocnění. (Koubová, 2023)

2 ROLE FARMAKOEKONOMIKY V ROZHODOVÁNÍ O ZAŘAZENÍ MEDICÍNSKÉ INOVACE DO SYSTÉMU HRAZENÉ PÉČE

Farmakoeconomika poskytuje postupy a metriky, pomocí kterých lze vyjádřit hodnotu medicínských technologií. Hodnota je vyjádřena změřením přínosů oproti nákladům, které jsou v souvislosti s posuzovanou technologií vynaloženy v definovaném časovém horizontu a z pohledu zvolené perspektivy. (Drummond a kol., 2015). Úlohou takového farmakoeconomického hodnocení by přitom mělo být kombinovat relevantní důkazy, dostupné v čase rozhodování, se současným chápáním daného onemocnění a jeho dopadu na systém zdravotní péče a nikoliv se

zatěžovat prediktivní přesností a snahou předvídat budoucí náklady a důsledky volby. (Drummond a kol., 2015)

Při vstupu inovativních léčiv na trh je farmakoeconomická analýza nedílnou součástí žádosti. Rolí farmakoeconomiky je zde změřit ekonomický, klinický a subjektivní dopad (outcomes) léčebné intervence na pacienta, na rozpočet plátce i na celou společnost. Dopad by však neměl být posuzován, zejména v případě individualizované inovativní léčby, pouze podle objektivních klinických a ekonomických parametrů, ale měl by umět zohlednit i subjektivní preference pacienta a společnosti, které úzce souvisí s mírou akceptovatelnosti danou společností. (Doležal, 2016).

Klinický dopad je založen na datech, získaných lékařem. Ta podávají informaci o stavu, ve kterém se pacient nachází, jeho trvání a případné závažnosti. Klinická data také informují o doprovodných projevech souvisejících se studovanou indikací a její léčbou. Klinická data jsou většinou objektivně získaná a do značné míry srovnatelná.

Subjektivní dopad je zachycován formou psychometrických dat na základě subjektivního hodnocení jednotlivých stavů pacientem. Liší se od dat klinických v mnoha zásadních ohledech. Psychometrická data jsou získávána nejčastěji pomocí dotazníku, jednoduchého interview nebo pomocí vizuálních instrumentů. Psychometrická data velmi často nesledují trend v datech klinických. Vezmeme-li například sledování tlaku u pacientů s hypertenzí, zatímco po epizodě kardiovaskulární příhody klinická data neukážou změnu krevního tlaku, subjektivní hodnocení závažnosti onemocnění pacientem se významně změní.

Ekonomický dopad pro měření potřebuje data, která zachycují veškeré náklady související se sledovanými stavy, jejich léčbou a případnými vedlejšími účinky. Ekonomická data zachycují jak náklady přímé, jako jsou například náklady na hospitalizaci a léky, tak náklady nepřímé, související se ztrátou zaměstnání nebo sníženou pracovní schopností. Ekonomicky je možné rovněž vyčíslit ochotu pacienta platit (WTP, willingness to pay) za dosažené zlepšení jeho zdravotního stavu.

Klíčovým sledovaným parametrem pro farmakoeconomiku je míra užitku zdraví, parametr, který kvantifikuje kvalitu života neboli utilita (utility). Tento pojem pochází z klasické ekonomie a je používán k popisu subjektivního uspokojení ze spotřeby dané komodit. V případě farmakoeconomického hodnocení je touto komoditou zdraví a zdravotnictví je výrobní proces, který podle závažnosti onemocnění a úspěšnosti léčby produkuje stavy zdraví s rozdílnou užitnou hodnotou pro pacienta. Hodnota utility nabývá hodnoty v rozmezí 0 až 1, přičemž 1 je maximální možná užitná hodnota. Některé zdroje utility generují i se stavy se zápornou hodnotou (stavy horší než smrt).

Dle Goodmana (2004) je pro vyhodnocení nákladové efektivity potřeba integrovat, syntetizovat a hodnotit data pomocí vhodného modelu. Výsledky se pak dají interpretovat a využít jako základní scénář pro vyhodnocení nákladové efektivity.

Pro získání těchto výsledků je nutné jednotlivé zdravotní stavy v modelu popsat s ohledem na jejich nákladovost a přínosy. Nejčastěji se pro tento účel používá hodnota kvality života (QoL, quality of life) (Klimeš, 2014).

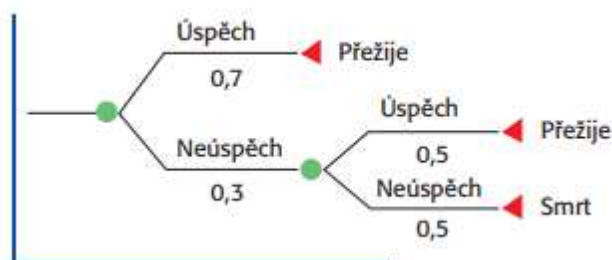
Při modelování je zásadním momentem uvažovat nejistotu intervence neboli pravděpodobnost očekávané změny stavu u pacienta. Nejistotu je možné kvantitativně vyjádřit vícero způsoby: jako pravděpodobnosti, proporce, četnosti, odds (jiný typ pravděpodobnosti), procenta a poměry (tabulka 1). Pravděpodobnosti se vyjadřují hodnotou 0 až 1, přičemž 0 znamená nezvratnou jistotu, že děj nenastane, a 1 znamená, že děj nezvratně nastane. Pravděpodobnost 0,5 znamená, že existuje stejně velká šance, že k ději dojde, jako že k němu nedojde. Procenta vyjadřují pravděpodobnost v rozsahu 0 % až 100 %, což odpovídá pravděpodobnostem 0 až 1. Jedná se vlastně o vyjádření četnosti pozorování sledovaného děje v celkovém souboru 100 pacientů. Často se ovšem používají jiné způsoby vyjádření. Incidence nádorového onemocnění se např. vyjadřuje jako četnost na 100 000 pacientů.

Pojem	Definice	Vzorec	Rozsah
Pravděpodobnost	Šance, že dojde k nastolení sledovaného stavu	P	0–1
Proporce	Relativní četnost stavu	P	0–1
Prevalence	Proporce skupiny s daným stavem (nemoc)	P	0–1
Četnost	Četnost na n pozorování ve vzorku	P	0–jmenovatel
Procento	Četnost na 100	$P \times 100$	0–100
Odds	Poměr pravděpodobnosti stavu ke komplementární hodnotě	$P/(1-P)$	0– ∞
Míra incidence (také míra rizika)	Výskyt stavu (nemoci) na jednotku osoby – času	P/t	0– ∞
Proporce incidence	Proporce jedinců, u kterých dojde k pozorovanému stavu za definovaný čas	P	0–1
Risk	Pravděpodobnost, že u jedince dojde ke sledovanému stavu	P	0–1

Tabulka 1: Definice a vztahy mezi jednotlivými pojmy pravděpodobnosti
(Zdroj: Klimeš, 2014)

Pro model je nezbytné definovat všechny relevantní stavy, ke kterým může u pacienta dojít a přiřadit jim jistou hodnotu pravděpodobnosti tak, že celková suma jejich pravděpodobnosti je 1, tedy musí dojít k jednomu z nich (collective exhaustive). Tomuto procesu se říká sumace pravděpodobnosti. Takto strukturované stavy se dále vzájemně vylučují (mutually exclusive), což znamená, že pouze jeden stav je možný.

Zároveň je nutné pro modelování zachytit pravděpodobnost stavů v čase, která se může měnit. Vezměme jako příklad stavy související s transplantací: pravděpodobnost odmítnutí štěpu u pacienta v prvním roce po transplantaci je $P_{\text{fail}} = 0,3$. Komplementární hodnota pravděpodobnosti úspěchu je $P_{\text{accept}} = 0,7$. Platí tedy, že: $P_{\text{fail}} + P_{\text{accept}} = 1$. V případě, že u pacienta došlo k selhání, při druhém pokusu je pravděpodobnost selhání $P_{\text{fail}2} = 0,5$ a adekvátně pravděpodobnost úspěchu $P_{\text{accept}2} = 0,5$. Rovněž zde platí, že: $P_{\text{fail}2} + P_{\text{accept}2} = 1$. Graficky se situace vyjadřuje tzv. stromem (obrázek 3).

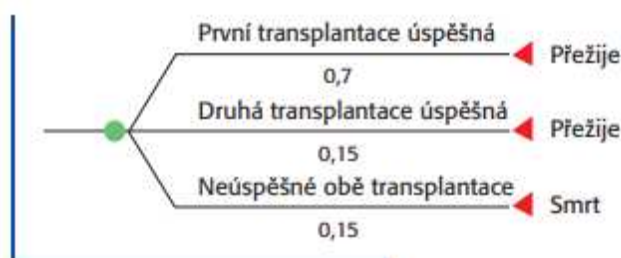


Obrázek 3: Úplný strom: Schéma pravděpodobnosti úspěchu u opakované transplantace.

Hodnoty pod větvemi jsou pravděpodobnosti daných událostí. (Zdroj: Klimeš, 2014)

Pravděpodobnost, vyjádřená po selhání, je tzv. podmíněná pravděpodobnost a její hodnota je závislá na předchozí události.

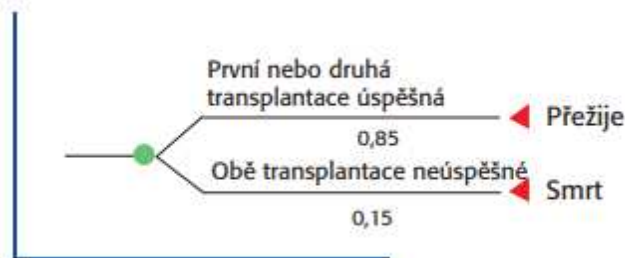
Většina rozhodování ale obsahuje více než jednu nejistotu. Obrázek 1 ukazuje, že existuje více než jedna cesta k záchraně pacienta. Pravděpodobnosti přežití a smrti pacienta lze proto získat násobením podmíněných pravděpodobností pravděpodobnosti předchozího děje – multiplikací. Předpokládejme pravděpodobnost úmrtí pacienta po obou neúspěšných transplantacích $P_{\text{die}} = P_{\text{fail}}$. $P_{\text{fail}2} = 0,3 \cdot 0,5 = 0,15$. Adekvátně pravděpodobnost přežití díky úspěšné druhé transplantaci je $P_{\text{surv}2} = P_{\text{fail}} \cdot P_{\text{accept}2} = 0,3 \cdot 0,5 = 0,15$. Takto modifikované pravděpodobnosti lze vyjádřit pomocí redukovaného stromu (obrázek 4).



Obrázek 4: Redukovaný strom bez podmíněných pravděpodobností:

Schéma pravděpodobnosti přežití při první/druhé transplantaci a smrti při neúspěchu obou následných transplantací (Zdroj: Klimeš, 2014)

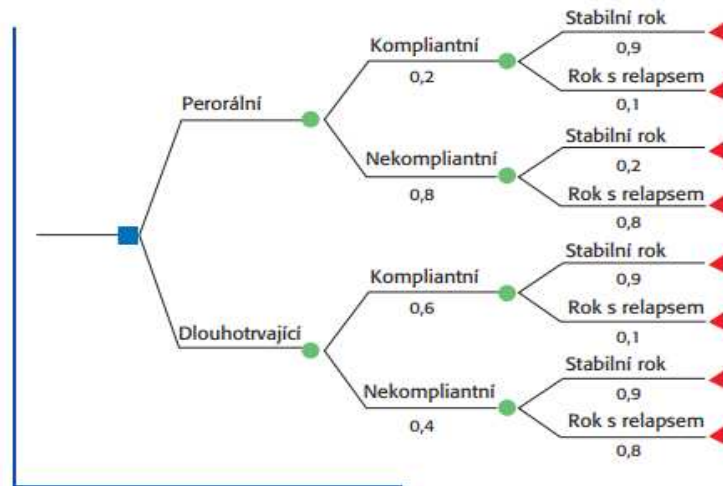
Pro zjištění celkové pravděpodobnosti přežití a úmrtí před oběma transplantacemi, je třeba ještě sečíst obě pravděpodobnosti vedoucí k přežití: $P_{\text{surv}} = P_{\text{accept}} + P_{\text{surv2}} = 0,7 + 0,15 = 0,85$. Zjednodušený strom, ukazuje obrázek 5.



Obrázek 5: Redukovaný strom s minimálním počtem výstupů a bez podmíněných pravděpodobností

(Zdroj: Klimeš, 2014)

Rozhodovací strom představuje systémový přístup k řešení problému s jedním nebo několika výstupními parametry, jež jsou zatíženy nejistotou a dokáže srovnat dvě nebo i více možných intervencí. Při řešení rozhodovacích stromů se uplatňují výše uvedená pravidla sčítání a násobení. Na obrázku 6 je rozhodovací strom pro výpočet výstupních hodnot u dvou typů aplikace perorálního a dlouhotrvajícího antipsychotika při léčbě schizofrenie. Tento strom byl odvozen od modelu podle Glazera a Ereshefského (1996)



Obrázek 6: Rozhodovací strom pro výpočet výstupních hodnot u dvou typů aplikace antipsychotika

(Zdroj: Klimeš, 2014)

Po získání výstupních hodnot na každém koncovém uzlu (trojúhelníky) a vynásobení pravděpodobnostmi všech předchozích stavů je možné dojít k celkové vážené hodnotě výstupu u každé z měřených intervencí. Výstupními hodnotami mohou být jak náklady spojené s daným stavem, tak parametr klinické účinnosti nebo utility daného stavu. Je také možné pracovat současně s náklady i účinností. Takový typ analýzy pak vede k analýze nákladové účinnosti (cost-effectiveness analysis). Alternativně je možné počítat místo s účinností s hodnotou utility a dospět tak k analýze nákladové utility (cost-utility analysis).

Částečně odvozeným typem modelu jsou tzv. Markovovy modely, které dokáží popsat cyklické změny stavu. Jsou vhodné k dlouhodobému modelování dopadu intervence a jsou tudíž pokročilejším instrumentem při objektivním porovnávání intervencí z dlouhodobého hlediska. (Beck, Pauker, 1993).

Třetím možným přístupem jsou tzv. simulace diskrétních událostí (discrete event simulation), avšak tento postup není ve farmakoekonomickém hodnocení běžně uplatňován. (Fishman, 2001).

Závěrečná kontrola modelu zahrnuje všechny činnosti k ověření validity, testují se extrémní hodnoty, kontroluje se logika a použité zdroje dat, to vše při zapojení klinických odborníků. Výsledky v základním scénáři by se měly co nejvíce blížit reálné klinické praxi. Budoucí náklady a přínosy, vyjádřené tržní hodnotou, se pro účely analýzy upravují diskontní sazbou. Její role v hodnocení narůstá při delších časových horizontech. Nejistoty v modelování se dále snižují provedením analýzy senzitivity. Rozlišujeme nejistoty parametrické nebo metodické. Parametrické nejistoty zahrnují nejistotu všech proměnlivých vstupních parametrů (např. průměrování) a metodické zahrnují nejistotu při použití určitého postupu (např. jiný typ analýzy, způsob diskontace nákladů, design modelu). Pro vyhodnocení metodických nejistot je vhodná jednocestná analýza senzitivity. Parametrické nejistoty je doporučováno vyhodnotit probablistickou senzitivní analýzou. (Strachotová, 2019)

Mezinárodní společnost International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) doporučuje modelování jako vhodnou analytickou metodiku, která pracuje s událostmi v čase a napříč populacemi. Pracuje s daty, vycházejícími z primárních anebo sekundárních zdrojů a jejich propojením je získán vhodný obraz pro interpretaci efektivity, důsledků a nákladů pro danou technologii či pro hodnocení dopadu zdravotních intervencí a politik na úrovni dané populace. (Caro, 2012)

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

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

b) celospolečenská: náklady a přínosy jsou hodnoceny v kontextu vlivu daného onemocnění a jeho léčby hodnoceny na celou společnost (tj. v obecném měřítku). Zahrnuty jsou většinou všechny náklady asociované s onemocněním a jeho léčbou. Zpravidla jsou posuzovány i tzv. nepřímé náklady, jako je náklad na ztrátu produktivity, nebo náklady pacienta (doplatky apod.) Celospolečenská perspektiva se běžně pro potřeby prokázání nákladové efektivity ve správním řízení o stanovení úhrady neuplatňuje, s výjimkou orphans a vysoce inovativních léčivých přípravků. Důvodem je snaha udržet transparentní a rovnocenný přístup při hodnocení všech technologií. Je však snahou průmyslu, aby tato perspektiva byla akceptována i pro účely hodnocení SÚKL. Zpracování analýzy z celospolečenské perspektivy má mimo to svou významnou úlohu při jednání s plátcem, pro které je důležitý širší kontext při spravování veřejných zdrojů.

2.1 Metodika hodnocení a postup řízení o úhradě nového léku

Žádost o stanovení úhrady spolu s předloženou evidencí SÚKL hodnotí s důrazem na jejich odůvodněnost, správnost a úplnost (critical appraisal).

Za účelem transparentnosti postupu v řízení o stanovení úhrady zveřejňuje SÚKL na svých webových stránkách metodiky a doporučení pro žadatele o stanovení nebo změnu výše a podmínek úhrady a průběžně přistupuje k jejich aktualizaci na základě legislativních a dalších změn. (Sukl.cz / Státní ústav pro kontrolu léčiv)

Cílem metodiky je informovat účastníky o procesních krocích a pravděpodobném průběhu správního řízení, které vždy musí směřovat k tomu, aby přijaté řešení bylo v souladu s veřejným zájmem a aby odpovídalo okolnostem daného případu, jakož i na to, aby při rozhodování skutkově shodných nebo podobných případů nevznikaly nedůvodné rozdíly.

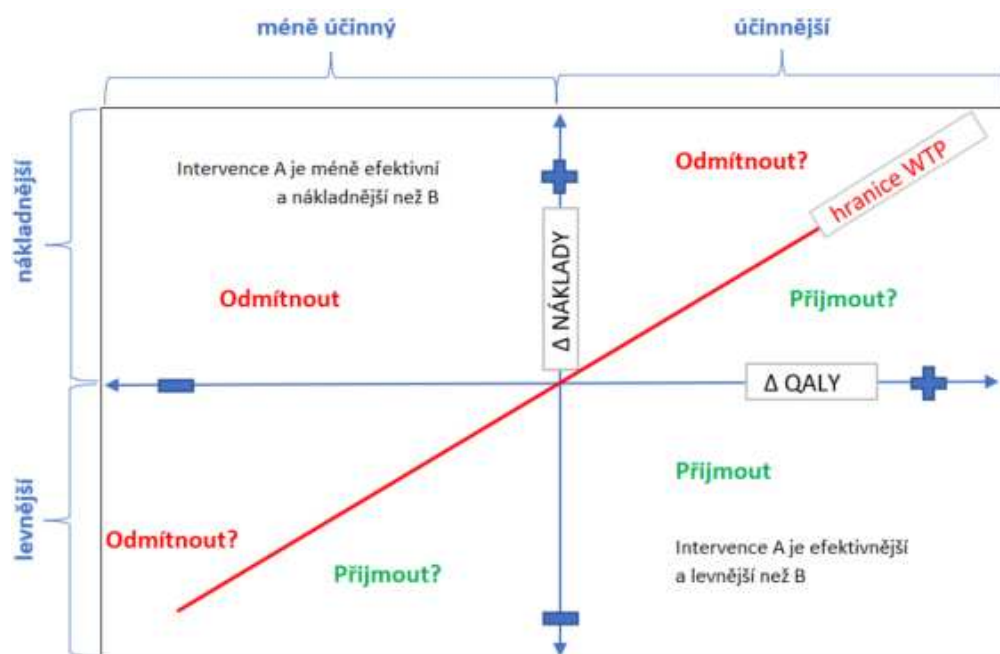
Výstupem posouzení žadatelem předložených farmakoekonomických analýz je hodnocení výsledného parametru přínosu (outcome). V kontextu tohoto postupu jde o parametr přínosu léčby, který je generován použitím hodnocené a srovnávané intervence, je pro obě společný a je relevantní pro výsledek farmakoekonomického hodnocení. Tato jednotka je součástí výsledku ICER (incremental cost-effectiveness ratio, přírůstkový poměr nákladové efektivity) a je zpravidla diskutována během interpretace výsledku farmakoekonomického hodnocení.

Za nákladově efektivní postup je považován takový, který

- při srovnatelných nákladech přináší stejný nebo vyšší terapeutický účinek spočívající v prodloužení života, zlepšení kvality života nebo zlepšení podstatného měřitelného kritéria příslušného onemocnění, nebo
- při alespoň srovnatelném terapeutickém účinku znamená nižší celkové náklady pro systém zdravotního pojištění, nebo
- postup, jehož poměr mezi náklady a přínosy je při vyšších nákladech a vyšším terapeutickém účinku srovnatelný s jinými terapeutickými postupy hrazenými z prostředků zdravotního pojištění.

Tato definice odpovídá ustanovení §15 odst. 8 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Dlouhodobě se uplatňuje akceptovatelná hranice ICER na 1 200 000 Kč za QALY (quality adjusted life year, rok života v plné kvalitě). Tato hranice prezentuje práh tzv. hranice ochoty platit (WTP, willingness to pay).

ICER lze ve smyslu přijetí / odmítnutí nové technologie interpretovat na diagramu závislosti nákladů a výstupů terapie (outcomes).



Obrázek 7: Vztah ICER a ochoty k přijetí technologie s ohledem na WTP threshold

(Vlastní zpracování podle National Information Center on Health Services Research and Health Care Technology, 2021)

V diagramu představuje A hodnocenou intervenci a B současnou (status quo). Červená čára naznačuje hranici ochoty platit za získaný QALY (WTP threshold). Rozhodnutí závisí na tom, ve kterém kvadrantu se nachází intervence A:

- je-li A v pravém dolním kvadrantu: A je efektivnější a méně nákladná, než intervence B; je takzvaně „dominující“ a může být přijata
- je-li A v pravém horním kvadrantu nebo v levém dolním kvadrantu: rozhodnutí závisí na hranici WTP a prokázaných benefitech terapie
- je-li A v levém horním kvadrantu: A je „dominovaná“ a měla by být zamítnuta, protože je nákladnější a méně účinná.

Závěry provedeného HTA hodnocení spolu s detailním odůvodněním shrnuje SÚKL do hodnotící zprávy (HZ). V praxi nejčastěji nastávají tyto scénáře:

1. HZ je pozitivní ve smyslu podané žádosti a bude následovat pozitivní rozhodnutí, nebo je HZ negativní z důvodů neprokázané přidané hodnoty pro účely stanovení úhrady v klinické části (tudíž nedostatky nelze zhojit vyjednáváním účastníků). V tomto scénáři se nepředpokládá vyjednávání účastníků a nutnost jejich dohody
2. HZ je pozitivně-negativní. Žádost nemá žádné metodické nedostatky v klinické ani ekonomické části, úhrada však nemůže být stanovena z důvodu nepříznivého výsledku farmakoekonomických analýz. Negativní závěr může být zvrácen potvrzením o uzavření dohod o limitaci nákladů nebo snížením návrhu úhrady na dostatečnou úroveň. Tím bude zajištěn příznivý výsledek a SÚKL vydá pozitivní HZ a následně pozitivní rozhodnutí.
3. HZ je negativní z důvodu, že farmakoekonomické analýzy metodicky nevyhovují. Žadatel může nedostatky zhojit výhradně doplněním scénářů odstraňujících nedostatky popsané v hodnotící zprávě. Pokud v reakci na hodnotící zprávu žadatel všechny nedostatky zhojí a předložené scénáře ukazují příznivý výsledek, bude přistoupeno k vydání pozitivní HZ, v opačném případě Ústav přistoupí k vydání negativního rozhodnutí.
4. HZ je negativní z více důvodů, typicky proto, že farmakoekonomické analýzy metodicky nevyhovují a současně je zřejmé, že i po doplnění relevantních scénářů zůstane nepříznivý výsledek. Žadatel může nedostatky zhojit výhradně buď doplněním metodicky vyhovujících scénářů ve smyslu limitací popsanych v HZ a adekvátním snížením návrhu úhrady (pak bude po negativní HZ následovat HZ pozitivní), nebo doplněním metodicky vyhovujících scénářů

a předložením návrhu limitace nákladů. V opačném případě Ústav přistoupí k vydání negativního rozhodnutí.

S výjimkou prvního popsaného scénáře SÚKL již ve své metodice přímo počítá s tím, že žadatel uzavře s plátcí některý z typu dohod za účelem limitace nákladů. V praxi však plátcí často dohodu vyžadují i v případě, že je hodnocení SÚKL plně pozitivní. Za tímto účelem jsou jakožto účastníci správního řízení oprávněni podat ve stanovené lhůtě nesouhlas i se závěry pozitivní hodnotící zprávy a zde svůj požadavek odůvodnit. K tomuto kroku plátcí přistupují i za situace, že jednání s výrobcem již probíhají, aby bylo zabezpečeno, že dohody skutečně budou uzavřeny a nedojde k překročení dopadu do rozpočtu, který plátcí považují za akceptovatelný. Na kterém z možných typů dohod se plátce s výrobcem shodnou zákon ani metodika neurčují.

Pozitivní rozhodnutí o stanovení úhrady je vydáno až po vydání pozitivní hodnotící zprávy, tj. ve chvíli, kdy jsou uspokojivě vypořádána všechna vyjádření účastníků k hodnotící zprávě.

Zákon stanovuje délku řízení od podání žádosti do rozhodnutí na 165 dní, tato však v praxi není dodržována a průtahy trvají v řádu měsíců. Přestože se v posledních letech podařilo SÚKL výrazně zkrátit, průměrná délka správního řízení u inovativních léků stále činí téměř jeden rok.

Urychlení a zejména zabezpečení rovného přístupu pacientů k léčbě v EU by měla zajistit společná evropská legislativa, která má pro členské země vytvořit závazný rámec pro HTA hodnocení včetně časových limitů. Publikování této nové legislativy je očekáváno v průběhu roku 2023. (Moll, 2023)

2.2 Typy farmakoekonomických analýz

Typ farmakoekonomické analýzy musí být vhodně zvolen pro konkrétní případ s ohledem na prokazatelné přínosy dané intervence (účinnost, bezpečnost, kvalita života) v existujícím tržním prostředí.

Hlavní typy analýz, uplatňující se při hodnocení vstupující intervence na český trh, jsou tyto:

- Analýza nákladové efektivity (Cost-Effectiveness Analysis, CEA).
- Analýza, která umožňuje posoudit nákladovou efektivitou hodnocené intervence oproti srovnávané intervenci. Posuzují se veškeré relevantní (přímé) náklady a přínosy s léčbou spojené v předem definovaném časovém horizontu a výsledném parametru přínosu. Výsledkem je vždy určení poměru inkrementálních nákladů a přínosů (ICER). Tento typ analýzy je vhodný při srovnání různých intervencí v rámci jedné zdravotní

komplikace/onemocnění, jeho využitelnost klesá při porovnávání napříč jednotlivými diagnózami. Tento postup je preferovaný (s vyjádřením přínosu především ve formě LYG), pokud nelze z objektivních důvodů použít analýzu s parametrem přínosu v podobě QALY, což nastává například u vzácných onemocnění a jejich léčby (orphan drugs). Významnější parametry (tzv. hardendpoints), jako jsou LYG, počet klinických příhod, kterým se zabránilo, nebo počet zachráněných životů, by měly být preferovány před zástupnými (tzv. surrogate endpoints), jako je snížení cholesterolu nebo krevního tlaku.

- Analýza užitečnosti nákladů (Cost-Utility Analysis, CUA)
 - CUA je preferovanou metodou a měla by být nepochybně použita, pokud hodnocená intervence významně ovlivňuje délku i kvalitu života nebo pokud je v rámci intervence ovlivňováno více parametrů účinnosti či bezpečnosti. Inkrementální náklady jsou porovnávány s inkrementálními přínosy. Přínosy jsou vyjádřeny nejčastěji pomocí souhrnného parametru QALY (Quality-Adjusted Life Year, rok života v plném zdraví). CUA umožňuje srovnání intervencí napříč diagnózami a terapeutickými oblastmi, kdy společným parametrem přínosu ve všech oblastech je právě parametr QALY. Tento parametr v sobě zahrnuje vliv na délku i kvalitu života.
- Analýza minimalizace nákladů (Cost-Minimization Analysis, CMA).
 - Tuto metodu lze použít v případě, kdy jsou přínosy hodnocené a srovnávané intervence shodné ve všech hlavních klinických a pro pacienta relevantních outcomes (účinnost, bezpečnost, kvalita života), a nelze tak náhodně vybrat jeden parametr a s ním dále pracovat. Pro hodnocení je třeba předložit veškeré důkazy svědčící pro shodnou účinnost, bezpečnost a vliv na kvalitu života hodnocené intervence a komparátoru. V takovém případě jsou relevantní pouze náklady. Zásadní pro tuto analýzu však je pečlivé vyhodnocení dat o účinnosti a bezpečnosti. Analýza se nejlépe uplatní v případě, že je k dispozici přímé srovnání komparovaných intervencí ve studii (H2H studie).

Existují i další metody, které se však v praxi používají velice málo, ať již z důvodu neustálené metodiky hodnocení přínosů (Cost-Benefit Analysis, CBA), nebo z důvodu omezené využitelnosti (Cost-Consequence Analysis, CCA) (Sukl.cz, 2022; Farmakoekonomika.cz, 2020)

2.3 Hodnocení dopadu do rozpočtu

Analýza dopadu na rozpočet (Budget Impact Analysis, BIA) představuje v rámci zařazení intervence do seznamu hrazených LP nedílnou součást hodnocení. Jedná se o metodu, která vyjadřuje

celkové inkrementální náklady vyplývající ze zavedení nové intervence (tj. náklady na danou intervenci, aplikaci a všechny další související náklady). Vždy je prováděna z perspektivy plátce.

Obvykle se provádí v horizontu 3–5 let. Metodicky je analýza prováděna formou vyjádření inkrementu nákladů ve světě bez intervence a s intervencí v peněžních jednotkách a v jednotlivých letech. Současně by v každém roce měl být zachycen počet pacientů, u nichž byla použita daná technologie.

Samotné zhodnocení výše dopadu do rozpočtu je součástí hodnotící zprávy SÚKLu a je provedeno formou srovnání s ostatními správními řízeními vedenými s léčivými přípravky určenými k terapii stejného či obdobného onemocnění.

Ústav přitom nikterak nedefinuje hranici akceptovatelného finančního dopadu. U jednotlivých léčiv se dopad na rozpočet odvíjí z velké míry od velikosti dotčené populace pacientů, kterých může být od jednotlivců po stovky tisíc. Stanovení jediné hranice by tak nebylo spravedlivé. Rovněž konkrétní stav finančního rozpočtu veřejného zdravotního pojištění je multifaktoriální záležitostí, kterou mohou ovlivnit očekávané (legislativní změny, řízený vstup inovací, medicínský pokrok) i neplánované události (pandemie, energetická krize a další). O tom, jak spravované rozpočty zachovat udržitelnými, disponují nejpřesnějšími informacemi právě plátci zdravotní péče a proto je jim v rámci správních řízení svěřena zodpovědnost spolurozhodnout o hrazení či nehrazení každé jednotlivé intervence.

Hodnocení se samozřejmě liší i podle toho, zda se jedná o stanovení či změnu výše a podmínek úhrady a zda předmětem hodnocení jsou inovativní nové léky bez alternativy, nebo i nové léky, mající již nějakou hrazenou alternativu (komparátora), zda se jedná o rozšíření úhrady o zcela novou diagnózu, nebo jde úpravu indikace, kterou se pouze rozšíří hrazená populace či se uvolní preskripce pro více lékařů. (Sukl.cz, 2020)

Nad rámec toho Státní ústav pro kontrolu léčiv upřesňuje formou metodických pokynů úlohu plátců ve vztahu k otázce nákladové efektivity a dopadu posuzované intervence na rozpočet. Jak bylo již uvedeno, plátci mají možnost reagovat na výsledky hodnocení Ústavu a jako správci rozpočtu veřejného zdravotního pojištění mohou k výši dopadu do rozpočtu v předmětném případě podrobně, kvalifikovaně, konkrétně a věcně vyjádřit. SÚKL sám upozorňuje na to, že dopad na rozpočet, vyčíslený v rámci správního řízení, nemá být otázkou výhradně farmaceutických nákladů, ale má být uvažován celkový dopad do zdravotního rozpočtu, tedy i jiných segmentů péče. To prakticky znamená, že ačkoliv posuzované léčivé přípravky přinášejí systému vícenáklady, mohou vést zároveň k úspoře v jiných segmentech péče. Zdravotní pojišťovna má v takových situacích posoudit celkový

výsledek analýzy dopadu na rozpočet, zahrnující i ony nefarmaceutické segmenty péče. (Sukl.cz, 2022)

SÚKL bere v potaz odůvodněná vyjádření zdravotních pojišťoven k jeho výši ve vztahu k veřejnému zájmu dle ustanovení § 17 odst. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění.

Jak již bylo uvedeno výše, zdravotní pojišťovny se k podkladům pro rozhodnutí vyjadřují vždy, když dopad na rozpočet, uvedený v hodnotící zprávě, z jejich pohledu není v souladu s veřejným zájmem a mohl by vést k ohrožení fungování systému zdravotnictví a jeho stability.

Žadatel v takovém případě musí provést kroky k tomu, aby zajistil přijatelný dopad do rozpočtu. Řešení formou přímé slevy, která by byla převzata do hodnocení a následně publikována v rozhodnutí, není prakticky nikdy aplikováno. Důvodem jsou nepříznivé důsledky v podobě jednak negativního vlivu na cenotvorbu v zemích, které, obdobně, jako Česká republika, odvozují cenu léku v závislosti na evropských referenčních cenách a dále by nízká cena mohla vést k nežádoucímu reexportu, což by nakonec mohlo způsobit faktickou nedostupnost léku na našem trhu.

Místo toho farmaceutický výrobce volí cestu některého typu dohody s plátcí o limitaci nákladů na léčbu. Dohody pomáhají snížit dopad na rozpočet plátců nových, ale i stávajících léků, při existující nejistotě o hodnotě léku a/nebo nutnosti pracovat v rámci omezených rozpočtů.

3 MODELY SDÍLENÍ RIZIK

Dohody o sdílení rizik mezi výrobcí léků a plátcí zdravotní péče jsou v některých zákonech vymezených případech povinnou součástí procesu před vydáním kladného rozhodnutí o stanovení úhrady. Ostatní situace, kde to zákon neurčuje, ale nová léčba generuje navýšení výdajů ze zdravotního pojištění, se smlouvy staly standardem, bez kterého prakticky není možné zpřístupnit hrazenou léčbu pacientům. Obsah a forma takového ujednání není nijak specifikována a je plně v rukách obou zúčastněných stran, jak formulují podmínky, které přijatelně limitují rizika spojená se zavedením dané terapie. Souhrnně je lze nazvat dohodami o řízeném vstupu (MEAs, managed entry agreement).

Dohody o řízeném vstupu jsou nástrojem, který pomáhá vybalancovat nejistotu spojenou se zavedením nových medicínských technologií, aniž by negativně ovlivňoval ochotou plátců řešit nenaplněnou medicínskou potřebu a usnadnit přístup pacientů k inovativní, často velmi drahé léčbě. Nejistota může být ohledně výsledku intervence z důvodu, že v době jejího vstupu na trh nemusí být dostatek o její klinické účinnosti nebo finančním dopadu (Clopes et al, 2014).

Na straně výrobce vyplývá riziko zejména ze skutečnosti, že inovace je ohodnocena a uhrazena až poté, co se prokáže její efekt, který nelze dopředu přesně určit.

Na straně plátce je riziko spojeno s možností, že lék nedosáhne potřebných výsledků a veřejné prostředky budou vynaloženy neefektivně, za nedostatečný efekt .

Pomocí smlouvy o sdílení rizik je možné dohodu nastavit tak, aby obě strany měly zájem smlouvu uzavřít. Riziko musí být vyvážené z obou stran a výstupy měřitelné. (Doležal, 2016)

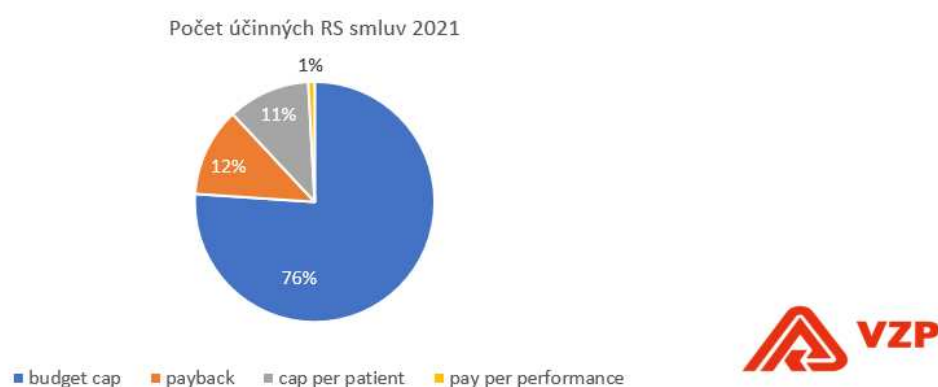
Kmínek uvádí 7 výhod smluv o sdílení rizika:

- pro plátce představují risk-sharingové kontrakty významné snížení rizika, které plyne z neúplných informací o klinické účinnosti a bezpečnosti přípravku či jeho ekonomické efektivnosti,
- pro plátce může smlouva znamenat ušetření finančních prostředků, které může alokovat do jiné oblasti zdravotní péče,
- výhodou pro výrobce je rychlejší vstup na trh, a tedy rychlejší návratnost prostředků vynaložených do výzkumu a vývoje daného léčiva. Vzhledem k časovému omezení patentové ochrany je urychlení vstupu pro výrobce velmi žádoucí,
- dalším přínosem pro výrobce je možnost nastavení různé ceny na různých trzích,

- z uzavřené smlouvy má v konečném důsledku přínos pacient, ke kterému se nová léčba dostane dříve,
- data sbíraná v souvislosti se smlouvou o sdílení rizik přinášejí cenné údaje o klinické úspěšnosti, bezpečnosti a utilizaci léčivého přípravku v reálné praxi, které nelze z klinických studií získat,
- dohoda může výrazně omezit používání léčiva mimo stanovená indikační omezení a může zvýšit adherenci pacientů či vysvětlit jejich non-adherenci. (Doležal, 2016)

Smlouva o sdílení rizik může mít v principu povahu dohody finanční nebo může jít o dohodu založenu na výsledcích.

Finanční typy dohod jsou již na našem trhu dobře zavedeny a jsou v posledních několika letech široce využívány v praxi. Vstup na trh prakticky každého nového léku je spojen s nutností uzavřít nějaký typ risk-sharingové dohody s plátcem.



Obrázek 8: VZP - Podíl typů risk-sharingových smluv v roce 2021

(Zdroj: prezentace VZP na konferenci Hospicon, 2022)

Dohoda o budget capu určuje strop nákladů na léky, obvykle pro období tří až pěti let po vstupu léku do systému úhrad. Limit je stanoven pro kalendářní nebo plovoucí období a je průběžně vyhodnocován na základě dat pojišťoven o vykázané preskripci daného léku. Překročení limitu v daném období je vyúčtováno výrobci.

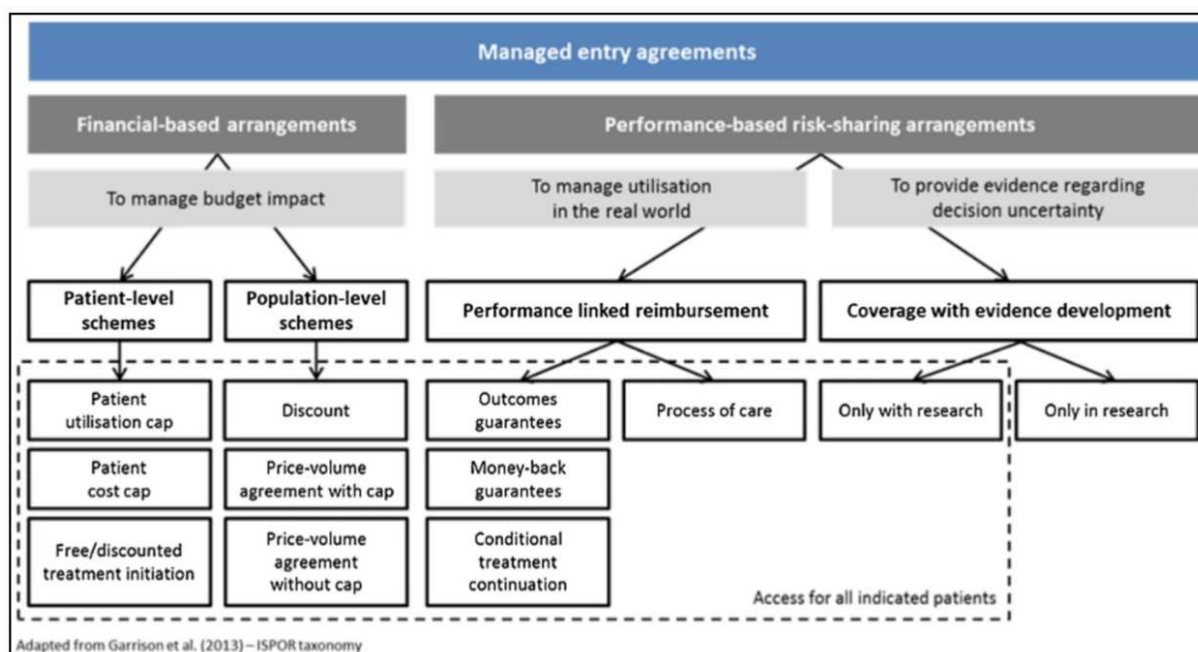
Payback se obvykle uplatňuje v kombinaci s dohodou o konečné ceně nebo fixní slevě na jednotlivý léčivý přípravek. Lék je pacientovi uhrazen v plné (oficiální) výši a dle smluvených podmínek následně výrobce vrací část ceny pojišťovnám.

Cap per patient může limitovat úhradu například na určitý počet cyklů léčby, jednorázové podání nebo jinou limitaci.

Finanční dohody v současnosti tvoří 99 % ze všech uzavřených smluv pro inovativní léky v České republice. Je zjevné, že riziko je výrazně vychýleno na stranu výrobce, neboť ve svých různých podobách finanční dohody nakonec vedou prakticky k témuž výsledku, kterým je snížení nákladů na straně výrobce, ať již cestou přímého snížení ceny nebo slevy na daný přípravek, nebo výměnou za „portfolio deal“, při němž výrobce kompenzuje vysoký dopad nového přípravku na rozpočet plátců snížením ceny jiného, již hrazeného léku a tím zajistí systému úsporu v adekvátní výši. Tato praxe pomohla mnoha inovativním přípravkům vůbec vstoupit na náš trh, avšak má své limity, které se blíží vyčerpání. Důvodem je nejen ohraničené portfolio výrobců, ale také postupná generifikace velkých referenčních skupin přípravků, kde již není možné vytvořit potřebnou úsporu.

Čím dál tím více se proto do popředí diskuzí dostává poslední, zatím nejméně zastoupený typ dohody: pay for performance (performance based risk sharing agreement, PBRSA).

Kategorie dohod o řízených vstupech jsou definovány takto:



Obrázek 9: Kategorie dohod o řízených vstupech

(Zdroj: Morel a kol., 2013)

Finanční schémata (Non health outcomes-based) zahrnují redukci rizika dvěma cestami:

- na úrovni populace může být úhrada podmíněna přímou slevou, dosažením stanovené hranice podílu na trhu nebo dosažením stanoveného obratu (budget cap)

- na úrovni pacienta může být nastaveno omezení objemu (příklad: ranibizumab v terapii AMD – hrazeno max. 12 dávek během 2 let nebo ustekinumab v terapii psoriázy – terapie u pacientů > 100 kg není hrazena) nebo je výrobcem hrazena iniciální léčba (částečně nebo plně)

Nastavení takového limitujícího parametru obvykle nevyžaduje další sledování.

Health outcomes-based schémata lze realizovat rovněž dvěma základními způsoby:

- jako „Performance linked reimbursement (PLR)“,
 - kde podmínkou pro úhradu je doložení účinnosti v reálné praxi. Při neúspěchu výrobce zpětně hradí non-respondéry (Outcomes guarantees). Dohody jsou postaveny na sebedůvěře výrobce, který je ochoten platit, pokud léčba nebude mít výsledky (příklad: bortezomib v terapii mnohočetného myelomu – výrobce se zavázal uhradit pacienty, kteří nebudou reagovat na 4 cykly léčby, zatímco respondéři dostanou další 4 cykly => výrobce nemusí snižovat cenu, přestože reálně jde o snížení ceny, protože míru non-respondérů lze do jisté míry predikovat podle výsledků studie) nebo pokud dojde k jejímu selhání (příklad: risedronát v terapii osteoporózy – výrobce se zavázal hradit náklady na léčbu non-vertebrálních zlomenin, ke kterým dojde u pacientů léčených risedronátem => výrobce snížil nejistotu plátce a zavázal se hradit následky v případě selhání; v tomto případě nenabídl slevu ani zpětnou platbu svého léku). Conditional Treatment Continuation podmiňuje úhradu dosažením krátkodobého léčebného cíle, pro který ale musí být stanoven objektivní a měřitelný parametr (příklad: výrobce poskytuje první tři měsíce léčení Alzheimerovy choroby zdarma a při změřeném zlepšení kognitivních funkcí je pacient zahrnut do úhrady).
- jako „Coverage with evidence development (CED)“,
 - Kdy je podmínkou pro úhradu další sběr důkazů. Na designu se dohodne výrobce spolu s plátcem a v případě neúspěchu může být úhrada i zrušena.

CED může probíhat v režimu „Only with research“, kdy je hrazení podmíněno provedením studie a dodáním relevantních dat, nebo „Only in Research“, kdy je úhrada poskytnuta jen pacientům, vstupujícím do klinického programu (klinická studie fáze IV, NIS - neintervenci studie)

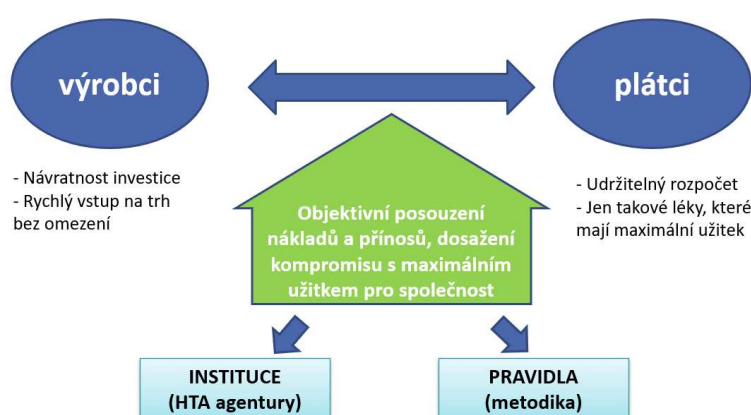
II. PRAKTICKÁ ČÁST

4 PROCES ROZHODOVÁNÍ O ŽÁDOSTI O ZAŘAZENÍ MODERNÍ TERAPIE DO SYSTÉMU HRAZENÉ PÉČE

Rozhodování o zařazení léku do systému úhrad z veřejného zdravotního pojištění je v kompetenci Státního ústavu pro kontrolu léčiv a probíhá formou správního řízení. Rozhodnutí by vždy mělo respektovat cíle lékové politiky, a to je zajištění dostupnosti kvalitních, účinných a bezpečných léčiv pro pacienty, kteří je potřebují, za přijatelnou cenu, tedy nalezení ekonomicky a medicínsky nejvhodnějšího způsobu terapie. Systémovým zadáním je alokovat prostředky tam, kde je generován největší zisk, tedy „produkce zdraví“ vyjádřená v jednotkách QALY, LYG. Hodnocení ale musí zohledňovat i otázky rovného přístupu, solidarity a dopadu na rozpočet. Důležitou roli sehrává v tomto procesu hranice tzv. ochoty platit (WTP, willingness to pay). Světová zdravotnická organizace WHO doporučuje jednotlivým státům investovat maximální částku ve výši trojnásobku národního HDP za jednotku QALY, tedy přidaný rok kvalitního života. (Tichopád, 2013)

Proces hodnocení zahrnuje, za pomoci farmakoekonomických metod, vyjádření vztahu mezi náklady (vstupy) a dosaženým efektem (outcomes – výstupy), spojenými s hodnocenou intervencí. Dalším krokem hodnocení, kterého se účastní plátcí v klíčové roli, je posouzení, co je pro systém nákladově přijatelné a co je již za finančními možnostmi systému.

Na rozhodnutí o zavedení inovativní medicínské technologie se tak stejnou měrou účastní výrobci a plátcí a instituce.



Obrázek 10: Farmakoekonomika ve středu rozhodování o vstupu inovativní terapie na trh

(Zdroj: Doležal, 2017)

Jak již bylo popsáno, v případě nových, inovativních léků není vždy možné jednoduše kvantifikovat výstupy a dát jednoznačný závěr pro pozitivní či negativní rozhodnutí. Nejistoty na

straně plátců, spojené s přínosem intervence v reálné klinické praxi, lze částečně zmírnit přenesením rizika neúspěchu na výrobce, přičemž neúspěchem je z pohledu plátce neefektivní vynaložení prostředků veřejného zdravotního pojištění. V rozhodovacím procesu je proto i metodikou hodnotitele vymezen prostor pro dohodu mezi plátcem a výrobcem. Pozitivní vyjádření plátce je podmínkou pro získání kladného rozhodnutí o stanovení úhrady léku. Hodnocení dopadu do rozpočtu se přitom zakládá na predikcích v horizontu prvního až pátého roku od uvedení originálního přípravku na trh. Vhodná volba schématu sdílení rizik na straně plátce a výrobce je rozhodnutím s potenciálně rozsáhlými důsledky na obou stranách. Na příkladu onkologické inovace je analyzován vliv různých typů dohod na urychlení procesu vstupu přípravku na trh a diskutován potenciál snížit rizika na straně plátce zdravotní péče.

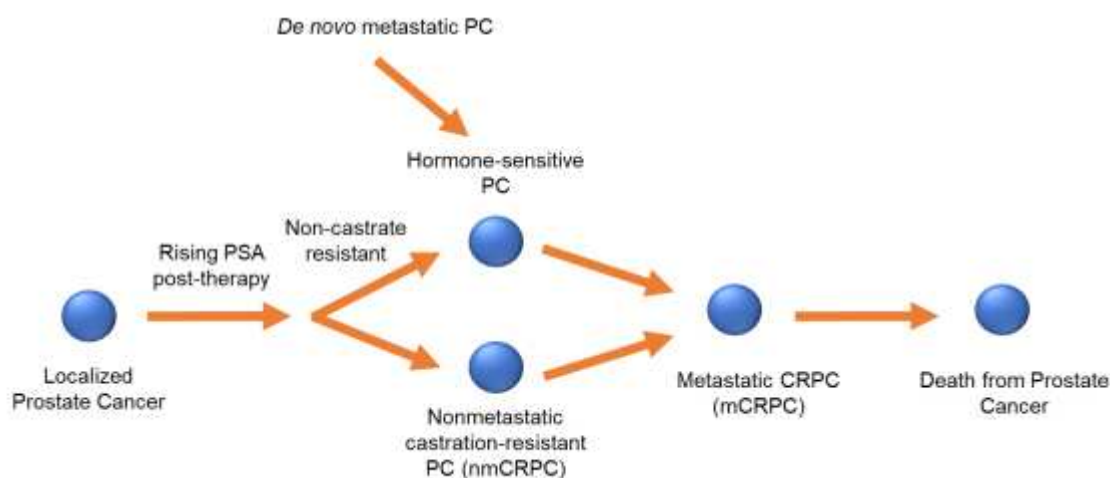
Pro účely této analýzy byl vybrán příklad inovativní léčby onkologického onemocnění, neboť právě onkologické léky představují největší a stále rostoucí položku v rozpočtech plátců zdravotní péče. (Wildová, 2021) Jedná se o terapii nemetastatického karcinomu prostaty přípravkem s léčivou látkou darolutamid.

4.1 Popis kandidující moderní terapie

Karcinom prostaty (PC) je považován za jeden z nejvýznamnějších zdravotních problémů, kterým čelí stárnoucí mužská populace, celosvětově jde o druhý nejčastější typ rakoviny vyskytující se u mužů. Zároveň je hlavní příčinou úmrtnosti na rakovinu u mužů ve vyspělých zemích, včetně České republiky. U většiny nemocných je karcinom prostaty v době diagnózy dobře ovlivnitelný primární hormonální léčbou, tedy bilaterální orchiektomií, agonisty LHRH nebo antagonisty LHRH (souhrnně androgen-deprivační terapie, ADT). Důležitým zjištěním z posledních let je, že i po progresi na této léčbě si buňky karcinomu prostaty zachovávají citlivost na některé hormonální manipulace. (Modrá kniha, 2023)

Pacienti s nmCRPC (nemetastatický kastročně rezistentní karcinom prostaty) a stoupajícím PSA (prostatický antigen) představují populaci se zvýšenou morbiditou a rizikem rozvoje metastáz. Progrese k metastatickému onemocnění kostí, lymfatických uzlin, jater nebo plic a související komplikace jsou hlavní příčinou morbidit a mortality u mužů s PC. Nástup metastáz úzce souvisí s kratším přežitím. nmCRPC představuje jeden z několika odlišných klinických stavů, předcházejících vzniku metastatického onemocnění. Pacienti s nmCRPC jsou převážně asymptomatictí až do progresu metastatického karcinomu prostaty, rezistentního na kastraci (mCRPC). Každý z odlišných klinických stavů v PC představuje různé fáze progresu onemocnění, přičemž klinické stavy jsou

kategorizovány podle lokalizovaného versus metastazujícího onemocnění a rezistence na kastraci podle specifických kritérií



Obrázek 11: Schéma progresu onemocnění karcinomem prostaty

(Zdroj: Fizazzi a kol., 2019)

Pro pacienty s nmCRPC, u kterých onemocnění zpravidla probíhá asymptomaticky, je klíčové, aby měli k dispozici léčbu oddalující výskyt metastáz. Tím se také dosáhne oddálení výskytu obtěžujících nežádoucích účinků terapie. Právě zde je nenaplněná medicínská potřeba: zachovat a prodloužit aktivní a obecně dobrý zdravotní stav v této populaci pacientů, přičemž se zpožďuje nástup metastáz. Prodloužení MFS (metastase free survival, přežití bez metastáz) je zde klíčovým terapeutickým cílem, protože vývoj metastáz u nmCRPC zvyšuje morbiditu a úmrtnost, snižuje kvalitu života a zvyšuje náklady na zdravotní péči.

Darolutamid je inhibitor androgenových receptorů (AR) druhé generace. Léčba darolutamidem snižuje proliferaci prostatických nádorových buněk, což způsobuje silnou protinádorovou aktivitu. (ema.europa.eu)

nmCRPC je definován vzrůstající hodnotou PSA navzdory kastrací koncentraci testosteronu, bez průkazu kostních, viscerálních nebo vzdálených metastáz u mužů s histologicky potvrzeným adenokarcinomem prostaty. Tito pacienti jsou v současné době při probíhající ADT často pouze sledováni až do radiografické progresu onemocnění, kdy je pro léčbu mCRPC schváleno a hrazeno v ČR několik možností. Dle výsledků studie fáze III ARAMIS darolutamid prokázal podstatné přínosy v přežití do vzniku metastáz a disponuje statisticky signifikantním prodloužením celkového přežití v této rizikové skupině pacientů s nmCRPC. (Bayer, 2019).

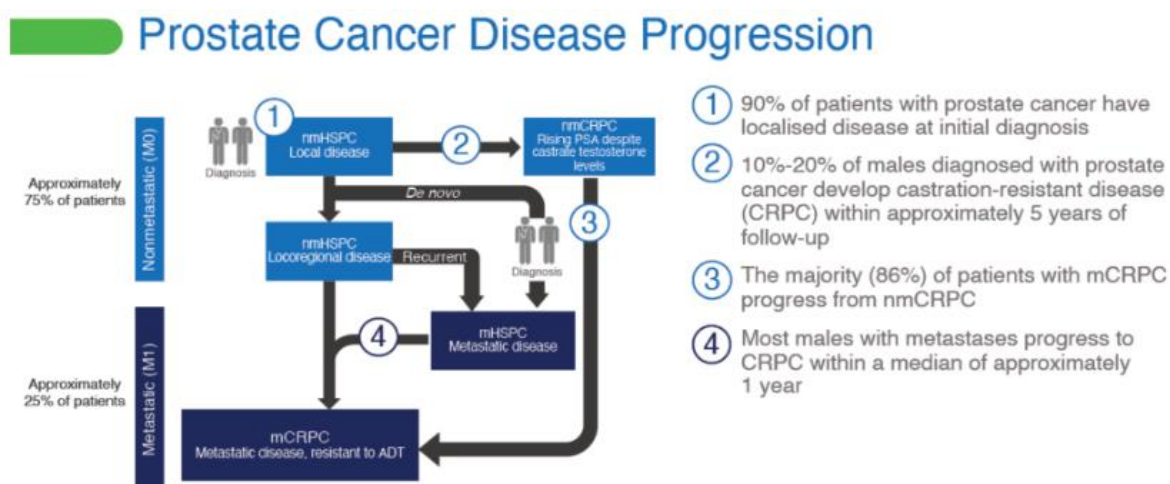
4.2 Popis kandidující moderní terapie

Léčivý přípravek darolutamid byl registrován evropskou lékovou agenturou EMA v březnu 2020 pro léčbu pacientů s nemetastatickým, kastračně rezistentním karcinomem prostaty ve vysokém riziku rozvoje metastáz, s dobou do zdvojení hladiny PSA menší nebo rovno 10 měsíců. (ema.europa.eu)

V rámci procesu lokální registrace byl přípravku přidělen kód SÚKL - jedinečný kód, který identifikuje přípravek až na úroveň jednotlivých velikostí balení. S tímto kódem byl přípravek zařazen do veřejné databáze, přístupné na stránkách SÚKL, kde jsou zveřejněny souhrnné údaje o přípravku.

Již v době registračního procesu inovativního léku obvykle výrobci zpracovávají nezbytné analýzy, které jsou součástí žádosti o úhradu, aby se originální lék dostal na trh co nejdříve. Přípravy zahrnují několik důležitých kroků.

Mezi ně patří detailní zjištění budoucího postavení přípravku v managementu léčby daného onemocnění. Diagnóza karcinomu prostaty je vzhledem ke své závažnosti pod drobnohledem vědců a její vývojová stadia jsou detailně zmapována.



Obrázek 12: Karcinom prostaty – progrese a zastoupení ve stádiích onemocnění

(Zdroj: Scher a kol., 2015)

ADT: androgen-deprivační terapie; M0: rakovina se nerozšířila do jiných částí těla; M1: rakovina se rozšířila do jiných částí těla; mCRPC: metastaticky kastračně-resistentní karcinom prostaty; mHSPC: metastaticky hormon-senzitivní karcinom prostaty; nmCRPC: nemetastaticky kastračně-resistentní karcinom prostaty; nmHSPC: nemetastatický hormon-senzitivní karcinom prostaty.

Diagram naznačuje směr progresu z jednotlivých stádií, procentuální zastoupení a pravděpodobnosti progresu v čase (Scher a kol., 2015):

- 90 % pacientů má lokalizované onemocnění při počáteční diagnóze
- U 10 – 20 % mužů s karcinomem prostaty se v průběhu 5 let rozvine kastračně rezistentní onemocnění
- Většina (86 %) pacientů zprogreduje z nemetastatického kastračně rezistentního stádia do stádia s metastázou
- Většina mužů s metastázami zprogreduje do kastračně rezistentního stádia s mediánem přibližně jeden rok

Riziko roční mortality ze všech příčin se zvyšuje po progresi ze stádia nmCRPC (16 %) na mCRPC (56 %).

Pětileté přežití také klesá po rozvoji kostních metastáz z 56 % na 3 %. (Nørgaard a kol.,2010)

Kostní metastázy významně snižují pacientovu kvalitu života a zvyšují náklady na zdravotní péči. (Lage a kol., 2008).

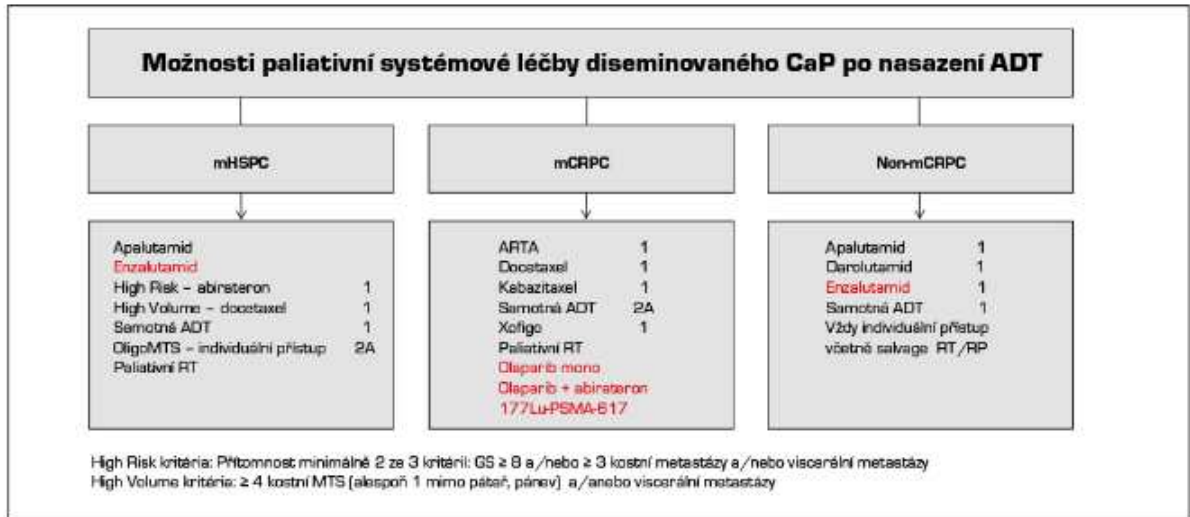
Souhrn těchto údajů jasně ukazuje naléhavost potřeby chránit pacienta před vzdálenými či kostními metastázami a zachovat jeho zdravotní stav co možná nejdéle v nejvyšší možné kvalitě života.

Pro určení postavení posuzované farmakoterapie v praxi jsou vodítkem zejména doporučené postupy odborných společností, které jsou pravidelně publikovány pro potřeby odborné veřejnosti. Pro onkologická onemocnění je hlavním zdrojem doporučení Modrá kniha, která je pravidelně každoročně aktualizována a zohledňuje všechny (i dosud nehrazené) registrované alternativy při možných algoritmech a sekvencích léčebných metod. (Česká onkologická společnost, 2023)

Kromě toho, že doporučené postupy poskytují vodítka pro zacházení s lékem v reálné klinické praxi, poskytují také obraz aktuálně dostupných terapeutických alternativ, které je potřeba vzít v potaz při výběru komparátorů pro farmakoekonomickou analýzu.

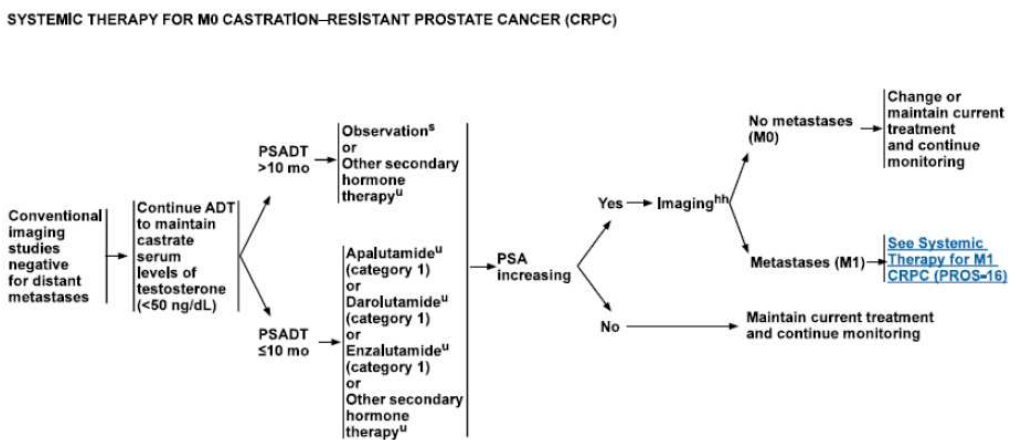
Modrá kniha zahrnuje doporučený postup pro léčbu kastračně rezistentního karcinomu prostaty v kapitole Zhoubný novotvar prostaty (Diagnóza C61), přičemž definuje kastračně

rezistentní karcinom (uvádí kastroční hladiny testosteronu v rozsahu < 50 ng/ml nebo 1,7 nmol/l) a podmínku prokázané biochemické nebo radiologické progresse.



Obrázek 13: Možnosti paliativní systémové léčby diseminované CaP po nasazení ADT (Zdroj: Modrá kniha, 2023)

Z obrázku vyplývá, že pro pacienty ve stádiu nemetastatického kastročně rezistentního karcinomu prostaty s vysokým rizikem vzniku metastatického onemocnění existuje několik léčebných alternativ. Za kontinuálního zajištění prostřednictvím ADT (LHRH analogy nebo orchiektomií) mohou být indikovány léčivé látky apalutamid (již hrazena ze zdravotního pojištění), nebo enzalutamid (není hrazen => není relevantní pro farmakoekonomickou analýzu) nebo samostatná androgen-deprivační terapie (ADT). Další možností u pacientů s PSA DT <10 měsíců je sekundární hormonální manipulace, popřípadě zařazení do klinických studií.



Obrázek 14: Systémová terapie pro nmCRPC (Zdroj: Fizazzi, 2019)

Modrá kniha zároveň upřesňuje, že vysoké riziko je definováno kastracním stavem pacienta a stoupající hladinou PSA (prostatický antigen) při zdvojnásobení v čase kratším než 10 měsíců a zároveň absencí metastáz, které se prokazuje konvenčními stagingovými metodami (CT plic, břicha a malé pánve a scintigrafie skeletu). V poslední době se díky vysoké přesnosti výsledku úspěšně uplatňuje také zobrazovací metoda PET/CT – pozitronová emisní tomografie. (Klinická onkologie, 2021).

Při hodnocení žádosti je zařazení přípravku v doporučených postupech a váha doporučení jedním z opěrných bodů pro porovnání efektivity terapeutických alternativ.

Identifikace relevantních komparátorů je dalším nezbytným krokem v přípravě farmakoekonomických analýz. Žadatel – výrobce inovativního léku – musí k posouzení v rámci HTA hodnocení předložit srovnání všech relevantních terapií. Jak bylo uvedeno výše, za relevantní se pro účel posouzení nákladové efektivity považují všechny terapie dostupné na trhu pro danou indikaci, které jsou hrazené ze zdravotního pojištění.

Modrá kniha uvádí ve výčtu léčebných alternativ k darolutamidu další dva inhibitory androgenního receptoru (ARI), apalutamid a enzalutamid pro pacienty ve vysokém riziku rozvoje metastáz. Všechny tři nové antiandrogeny, darolutamid, apalutamid i enzalutamid, mají primární postavení v léčbě těchto pacientů podle amerických doporučených postupů US NCCN guidelines i dle evropských doporučených postupů EU EAU guidelines.

Pro účely klinického zhodnocení a kvantifikace přínosů intervence je nutné provést analýzu komparativní účinnosti a bezpečnosti s komparátory.

Mezi komparátory nebylo provedeno klinické hodnocení přímým srovnáním (H2H, head-to-head), ale jsou k dispozici placebem kontrolované studie, které umožňují nepřímé srovnání.

Účinnost darolutamidu byla hodnocena v randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované multicentrické studii fáze III (ARAMIS). Obdobně byla provedena studie pro enzalutamide (PROSPER) a apalutamide (SPARTAN).

Analýza komparativní účinnosti a bezpečnosti byla provedena formou network meta-analýzy a Bucherova adjustovaného ITC (indirect treatment comparison). Klíčovými srovnávanými parametry byly OS (overall survival, celkové přežití) a MFS (metastatic free survival, přežití bez metastáz). Zvlášť byla zkoumána srovnatelnost definice jednotlivých endpointů a patientských populací napříč dotyčnými studiemi.

Studie ARAMIS byla provedena jako randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná multicentrická studie u pacientů s nemetastazujícím (posouzeným konvenčními zobrazovacími metodami – CT, kostním skenem, MRI) kastračně rezistentním karcinomem prostaty (M0 CRPC) s PSADT \leq 10 měsíců. Pacienti byli do klinického hodnocení zařazeni, pokud jim byly během androgen-deprivační terapie po nejnižší hodnotě zjištěny 3 zvyšující se hodnoty PSA, a to s odstupem minimálně 1 týdne, pokud měli ve screeningu PSA \geq 2 ng/ml a měli kastrační hladinu testosteronu v séru $<$ 1,7 nmol/l. Celkem bylo v poměru 2:1 randomizováno 1 509 pacientů k užívání buď 600 mg (2 x 300 mg tableta) darolutamidu perorálně dvakrát denně (n = 955) nebo odpovídajícího placeba (n = 554). Randomizace byla stratifikována podle doby do zdvojnásobení prostatického specifického antigenu (PSA DT \leq 6 měsíců nebo $>$ 6 měsíců) a použití terapie cílené na osteoklasty při vstupu do studie (ano či ne). Do studie bylo možno zařadit pacienty s epileptickými záchvaty v anamnéze (0,21 % v rameni s darolutamidem).

Výsledky v cílových sledovaných parametrech byly následující:

	Darolutamid + ADT (n=955)	Placebo + ADT (n=554)
MFS (medián, měsíce)	40,4; (34,3-NR)	18,4; (15,5-22,3)
HR	0,41; 95% CI 0,34-0,50; p<0,001	
OS (medián, měsíce)	Nedosažen ani v jednom rameni, jen 8,2 %, resp. 10,5 % událostí v rameni hodnocené intervence, resp. placebovém rameni	
HR	0,71; 95% CI 0,50-0,99; p=0,045	

Tabulka 2: ARAMIS – porovnání MFS a OS v obou ramenech studie

(Zdroj: Fizazzi, 2019)

Klinický přínos hodnocený primárním parametrem účinnosti MFS byl konzistentní u všech předdefinovaných podskupin a ve prospěch darolutamidu, tj. bez ohledu na hodnotu PSA DT, předchází použití přípravků cílených na kosti či lokoregionálního onemocnění.

Do síťové meta-analýzy (fixed effects NMA) a Bucherova adjustovaného nepřímého srovnání (ITC) byl pro účely porovnání s relevantními komparátory zahrnutý i enzalutamid, jelikož s ohledem na probíhající řízení se dalo předpokládat, že získá úhradu v době hodnocení darolutamidu.

Výsledky nepřímého srovnání (adjustované ITC a fixed effects NMA):

Parametr	Hodnocená intervence	Komparátor	kohorta	Adjustované ITC HR (95% CI)	Fixed effect NMA HR (95% CrI)
MFS	darolutamid	apalutamid	BME	1,46 (1,10-1,95)	1,46 (1,10-1,95)
MFS	darolutamid	apalutamid	BMC	1,29 (0,96-1,73)	1,29 (0,95-1,73)
OS	darolutamid	apalutamid	ITT	1,02 (0,60-1,71)	1,02 (0,60-1,71)
MFS	darolutamid	enzalutamid	BME	1,41 (1,08-1,85)	1,41 (1,08-1,85)
MFS	darolutamid	enzalutamid	BMC	1,24 (0,94-1,64)	1,24 (0,94-1,64)
OS	darolutamid	enzalutamid	ITT	0,89 (0,56-1,41)	0,89 (0,56-1,42)

BME, Baseline metastasis as event; BMC, Baseline metastasis censored; CI, confidence interval; HR, Hazard ratio; MFS, metastasis free survival; NE, not evaluable; OS, overall survival

Tabulka 3: Porovnání klíčových parametrů MFS a OS ve studiích
(Zdroj: NMA, ITC, 2020)

Kohorta pacientů BME (baseline metastasis as event) byla následně z porovnání vyloučena, neboť u těchto pacientů byla zpětně prokázána přítomnost metastáz a tím nebyla splněna vstupní kritéria.

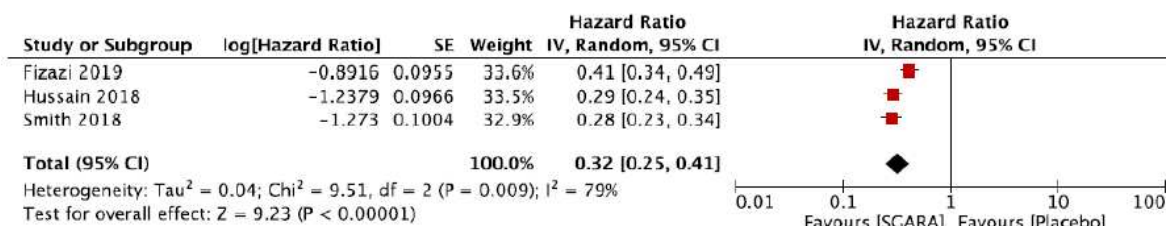
Výsledky obou zvolených analýz (adjustované ITC a fixed effects NMA) vykazaly mezi porovnávanými terapiemi jen nepatrný rozdíl.

Hodnocení klinického přínosu lze uzavřít tak, že není žádný rozdíl mezi terapeutickými alternativami jak pro parametr OS, tak pro MFS u populace pacientů s M0 CRPC s vysokým rizikem vzniku metastáz.

Na podkladu registračních studií byly publikované další analýzy, které zahrnovaly přípravky s obsahem inhibitorů androgenových receptorů druhé generace (apalutamid, enzalutamid, darolutamid).

Tyto síťové meta-analýzy neprokázaly žádný statisticky signifikantní rozdíl mezi komparovanými intervencemi v parametru MFS.

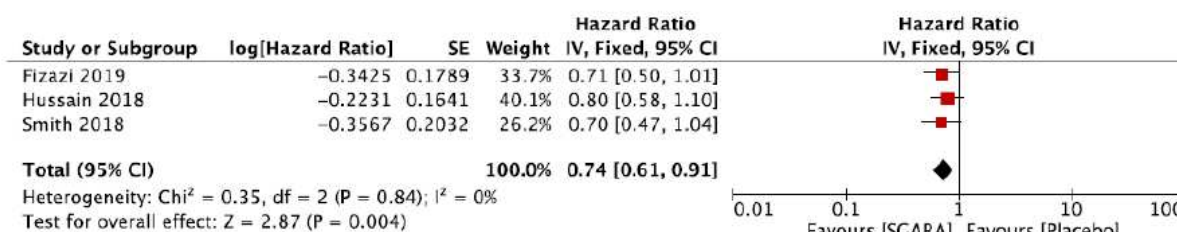
Metastasis Free Survival



Tabulka 4: Porovnání parametru MFS sít'ovou meta-analýzou

U žádné z intervencí nebylo v léčebném rameni dosaženo mediánu celkového přežití (OS), přičemž v tomto parametru byl u darolutamidu prokázán statisticky významnější výsledek ve srovnání s placebem (ADT).

Overall Survival



Tabulka 5: Porovnání parametru OS sít'ovou meta-analýzou

Celkový závěr provedených meta-analýz hovoří o obdobné klinické účinnosti všech tří srovnávaných terapií v indikaci nmCRPC, darolutamidu, apalutamidu i enzalutamidu.

Kromě porovnání klinické účinnosti je pro účely farmakoekonomického hodnocení nutné provést také porovnání klinické bezpečnosti posuzované terapie proti komparátorům. Bezpečnost se posuzuje na základě zjištěných nežádoucích událostí a stupně nežádoucích účinků (NÚ).

Porovnání bezpečnostního profilu je z ekonomického pohledu možností kvantifikovat a odlišit dopad srovnávaných intervencí na výdaje systému, generované v souvislosti s managementem nežádoucích stavů. Zvláště jedná-li se o výdaje z rozpočtu veřejného zdravotního pojištění, je úkolem lékové agentury (SÚKLu) zkoumat kromě farmakologických nákladů i zátěž, spojenou s uplatněním konkrétní terapie v klinické praxi.

Nejčastějšími nežádoucími účinky u léčivých látek zahrnutých do analýzy jsou pády, křečové stavy, výskyt zlomenin, výskyt kognitivního onemocnění a hypertenze.

Molekuly apalutamidu a enzalutamidu jsou si podobné molekulární strukturou, oproti tomu molekulární struktura darolutamidu je jedinečná s efektem na snižování potenciálu pro lékové interakce, důležitého faktoru při zvládnání komorbidit u pacientů s karcinomem prostaty. Jedinečná struktura darolutamidu zabezpečuje také nízkou penetraci léku hematoencefalickou bariérou oproti jiným inhibitorům androgenových receptorů, obecně je tak darolutamid asociován s celkově nižším potenciálem NÚ souvisejících s centrálním nervovým systémem u pacientů. V případě všech NÚ a u $NÚ \geq 3$ stupně měl darolutamid nejvyšší hodnotu SUCRA, tedy nejnižší pravděpodobnost nežádoucích účinků.

I přes příznivější bezpečnostní profil v dílčích ukazatelích však nepřímé srovnání neprokázalo statisticky signifikantní rozdíl v profilu NÚ darolutamidu oproti komparátorům.

Výsledek celkového srovnání klinické účinnosti a bezpečnosti pro darolutamid znamená, že jeho klinický přínos lze mít za prokázaný. Zároveň v indikaci nemetastatický kastročně rezistentní karcinom prostaty nebyl mezi všemi třemi látkami prokázán statisticky významný rozdíl.

Dalším krokem příprav je analýza nákladové efektivity a dopadu do rozpočtu. Provedení těchto analýz závisí na zvolené strategii pro vstup na trh s ohledem na výsledky srovnání klinické účinnosti komparovaných terapií a cenové předpoklady.

4.3 Výběr typu farmakoekonomické analýzy

Farmakoekonomická analýza má za úkol ukázat srovnání hodnocené intervence s alternativní technologií, která je již dostupná na trhu a je hrazena z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Alternativní technologií může být jiná farmakoterapie, neléková intervence nebo i žádná terapie. Od výsledku analýzy se očekává, že poskytne podklady pro rozhodnutí o tom, která z komparovaných technologií by mohla být efektivnější. Porovnává se, která léčebná intervence dosáhne za přijatelnou cenu dostatečného účinku, resp. která má při stejné ceně vyšší účinek nebo opačně, která je při vyšším účinku levnější. Takové intervence považuje zdravotní systém za nákladově efektivní.

Výběr typu analýzy vždy musí být proveden s ohledem na rozsah a výsledky zjištěných dat, která budou do analýzy vstupovat. Zároveň analýza nákladové efektivity i analýza dopadu do rozpočtu musí být provedeny v souladu s metodikou SÚKLu, z perspektivy plátce.

Obecně preferovanou metodou prokázání nákladové efektivity je vyjádření v peněžní hodnotě za přínos v parametru QALY a použití cost-effectiveness nebo cost-utility analýzy, nemusí tomu tak ale nezbytně být, pokud vstupy umožňují i jiné varianty. Rozhodujícím pro výběr je v další řadě dosažitelný výsledek ve smyslu ceny a výše a úhrady, ale také rychlosti HTA zhodnocení, resp.

předpokládaný čas do získání pozitivního rozhodnutí a umožnění vstupu na trh. Je vhodné varianty otestovat s přihlédnutím k oběma hlediskům.

Při modelování základního scénáře ukázaly výsledky cost-utility analýzy ICER (inkrementální poměr, tedy zlepšení klinického stavu o další jednotku ve srovnání s komparátorem) výsledek nad hranicí 1 200 000 Kč, která je v rozhodovací praxi SÚKLu zakotvena jako hranice ochoty platit.

$$\text{ICER} = \frac{(\text{náklady na terapii daro}) - (\text{náklady na terapii komparátorem})}{(\text{změna parametru po léčbě daro}) - (\text{změna parametru po léčbě komparátorem})}$$

Možným řešením by bylo přímé snížení ceny, resp. úhrady. To však není v zájmu výrobce, protože snížení oficiální ceny by mohlo nepříznivě ovlivnit jednak cenotvorbu v dalších krajinách, pro které je Česko jednou z referenčních zemí a mohlo by mít negativní vliv na vývoz, který by pak mohl být příčinou faktické nedostupnosti léku na lokálním trhu. V daném případě představuje nejjednodušší řešení předložení cost-minimization analýzy, neboť klinická účinnost a bezpečnost darolutamidu a komparátorů je dle studií srovnatelná. Při srovnatelném klinickém přínosu je pro novou terapii požadována nižší cena. Hodnocení v části nákladové efektivity je v takovém případě založeno pouze na prostém srovnání nákladů na farmakoterapii.

Náklady na přípravky pro analýzu nákladové efektivity a dopadu do rozpočtu jsou uvažovány ve výši úhrady hodnocené terapie a komparátorů, stanovené dle aktuálních cenových referencí a s přihlédnutím k dávkování.

Pozitivní zhodnocení klinického přínosu je nezbytnou podmínkou pro budoucí pozitivní rozhodnutí o stanovení úhrady. Kladné posouzení nákladové efektivity a akceptovatelnosti dopadu do rozpočtu v rámci správního řízení je dalším nezbytným krokem, ve kterém jsou aktivně zapojeni plátcí. V případě nepříznivých výsledků farmakoekonomických analýz závisí rozhodnutí o stanovení úhrady na jejich potvrzení, že s výrobcem uzavřeli takové dohody, které limitují náklady na léčbu a dopad do rozpočtu na akceptovatelnou úroveň.

4.4 Stanovení ceny léku dle cenové regulace

Posuzovaný přípravek s léčivou látkou darolutamid je předmětem cenové regulace, přičemž regulaci podléhá maximální cena a úhrada samostatně.

Zákon o veřejném zdravotním pojištění vyžaduje, aby byly pro stanovení maximální ceny k dispozici reference alespoň se třetí zemí referenčního koše (země EU s výjimkou Bulharska, České

republiky, Lucemburska, Rakouska, Rumunska, Řecka, Kypru a Malty). Jestliže není k dispozici dostatek cenových referencí, ani není předloženo cenové ujednání s plátcem, lze stanovit maximální cenu v souladu s ustanovením § 39a odst. 2 písm. c) ve výši ceny nejbližšího terapeuticky porovnatelného přípravku obsahujícího stejnou léčivou látku v téže lékové formě, ve stejné síle a stejné velikosti balení.

Tři nejnižší ceny pro balení darolutamidu o velikosti 112 tablet lze nalézt v zemích Finsko, Chorvatsko a Španělsko. Maximální cena stanovená postupem podle § 39a odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění činí 73 650,61 Kč za balení. Při započtení maximální obchodní příirážky je nejvyšší možná cena pro koncového spotřebitele ve výši 83 579,78 Kč.

Úhradu pro darolutamid lze rovněž odvodit z vnější cenové reference, postupem podle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění. Její výše se stanoví dle nejnižší nalezené ceny výrobce v zemích EU, přepočtené na denní dávku. Denní dávka (ODTD, obvyklá denní terapeutická dávka) darolutamidu je 1200 mg, balení obsahuje 28 denních dávek. Nejnižší cena je dostupná v Rakousku a její výše činí 2 744,0732 Kč za ODTD.

Takto vypočtená úhrada je vyšší, než úhrada komparátorů.

Léčivý přípravek	Síla	Velikost balení	Dávkování dle SPC	ÚHR/balení
Darolutamid	300mg	112 tbl.	2 tablety 2x denně	87 151,60 Kč
Apalutamid	60mg	112 tbl.	4 tablety 1x denně	78 843,41 Kč
Enzalutamid	40mg	112 cps.	4 tobolky 1x denně	69 819,21 Kč

Tabulka 6: Výpočet úhrady na balení

(Zdroj: Vlastní zpracování)

Vzhledem k použitému typu analýzy nejsou žádné další náklady (náklady na zvládnutí nežádoucích účinků či náklady související se zdravotním stavem) relevantní.

Z výše úhrad vychází předpokládané roční náklady na terapii. Výsledky CMA pro darolutamid jsou následující:

Srovnání	Roční náklady	Rozdíl celkových ročních nákladů vs. darolutamid
darolutamid	1 136 861 Kč	
apalutamid	1 028 484 Kč	108 377 Kč
enzalutamid	910 767 Kč	226 095 Kč

Tabulka 7: Výsledky CMA – inkrementální náklady

(Zdroj: Vlastní zpracování)

Darolutamid tak nesplňuje podmínku ustanovení § 15 odst. 8 zákona o veřejném zdravotním pojištění, kdy hodnocenou intervencí lze považovat za nákladově efektivní, pokud při srovnatelných nákladech přináší stejný nebo vyšší terapeutický účinek spočívající v prodloužení života, zlepšení kvality života nebo zlepšení podstatného a měřitelného kritéria příslušného onemocnění, nebo při alespoň srovnatelném terapeutickém účinku znamená použití hodnocené intervence nižší celkové náklady pro systém veřejného zdravotního pojištění, nebo při vyšších nákladech a vyšším terapeutickém účinku je tento poměr srovnatelný s jinými terapeutickými postupy hrazenými z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Pro komparovanou terapii apalutamidem byla výrobcem uzavřena s plátcí cenová ujednání o limitaci nákladů, která jsou v jeho spisové dokumentaci založena v režimu obchodního tajemství. Prokázání nákladové efektivity darolutamidu je možné pouze pokud budou předložena potvrzení zdravotních pojišťoven že i pro darolutamid jsou uzavřena smluvní ujednání, která zajistí srovnatelné náklady, jako jsou reálně uplatňované na léčbu pacientů s nmCRPC. V takovém případě bude považována terapie darolutamidem za nákladově efektivní a dopad do rozpočtu za neutrální.

4.5 Odhad velikosti cílové populace a kalkulace dopadu do rozpočtu

Předpokládaná velikost cílové populace a odhad budoucí penetrace hodnocené intervence jsou vodítky pro vyhodnocení dopadu do rozpočtu.

Cílová populace je definována navrhovaným indikačním omezením. Velikost a vlastnosti cílové populace, která bude léčena hodnocenou intervencí, musí být přezkoumatelně odhadnuta a opírat se o ověřitelné zdroje. Obvykle se jedná o kombinaci reálných dat, expertních odhadů a údajů z klinické studie.

V rámci správního řízení jsou akceptována v první řadě lokální publikovaná data. Pokud nejsou k dispozici, lze za dodržení pravidel přenositelnosti převzít zahraniční data, ideálně ze zemí s obdobným systémem zdravotní péče a ekonomickou silou. V případě, že nejsou dostupné publikované zdroje, je možné se odkazovat na data zjištěná a validovaná panelem expertů.

V případě darolutamidu je počet pacientů v prvním roce kombinací prevalenčních dat - pacientů s již diagnostikovaným vysoce rizikovým nmCRPC a incidenčních dat - pacientů s nově diagnostikovaným vysoce rizikovým nmCRPC. V dalších letech do modelu přibývají pacienti nově diagnostikovaní (incidentní populace). Pro míru incidence a prevalence nejsou lokální data

k dispozici, výpočet byl proto odvozen na základě doporučení panelu expertů (advisory board) z poměrů identických jako v USA a dále adjustován na lokální poměry.

	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
Celkový počet pacientů	796	306	306	307	307

Tabulka 8: Velikost populace pacientů

(Zdroj: Vlastní zpracování)

Do tohoto poolu pacientů bude darolutamid penetrovat odhadnutou rychlostí 10-30 % v prvním až pátém roce. Velikost léčené populace je určena na základě podílu komparátorů:

	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
darolutamid	22	21	34	50	69
apalutamid	93	65	73	81	86
enzalutamid	107	52	61	69	75
Celkem	223	138	168	200	230

Tabulka 9: Podíl darolutamidu a komparátorů ve světě s darolutamidem

(Zdroj: Vlastní zpracování)

Kalkulace dopadu do rozpočtu je výsledkem srovnání nákladů zdravotního systému ve světě bez hodnocené intervence a s hodnocenou intervencí.

	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
Svět s darolutamidem	218 994 138 Kč	137 737 136 Kč	169 537 552 Kč	202 509 349 Kč	235 440 518 Kč
Svět bez darolutamidu	215 173 076 Kč	134 417 955 Kč	164 088 492 Kč	194 392 229 Kč	224 159 728 Kč
Čistý dopad na rozpočet	3 821 061 Kč	3 319 181 Kč	5 449 060 Kč	8 117 121 Kč	11 280 789 Kč

Tabulka 10: Výsledky BIA – čistý dopad na rozpočet

(Zdroj: Vlastní zpracování)

Limitací analýzy je nejistota výše penetrace, zejména v případě nevstoupení komparované terapie enzalutamidem na trh, jejíž správné řízení o stanovení úhrady z veřejného zdravotního pojištění dosud nebylo ukončeno.

Vzhledem k neprokázání nákladové efektivity a nejistotě dopadu na rozpočet je získání úhrady možné pouze za předpokladu uzavření dohod o sdílení rizik, resp. limitaci nákladů, s plátcí zdravotní péče.

5 ÚLOHA PLÁTCŮ ZDRAVOTNÍ PÉČE V ŘÍZENÍ O ÚHRADĚ LÉKU

Při vstupu léčivého přípravku na trh je součástí procesu hodnocení, zda by měla či neměla být přiznána úhrada z prostředků zdravotního pojištění, řada kroků, které se snaží transparentně kvantifikovat přínosy oproti očekávaným nákladům. V pozadí klinických i ekonomických shrnutí jsou různými metodami získané údaje, které dávají vodítka pro odhad, jak se může přípravek uplatnit na lokálním trhu, jak moc naplňuje současnou medicínskou potřebu a jestli je vhodnou volbou s ohledem na aktuální možnosti systému. Různorodost přicházejících inovací a jejich vysoce specifické vlastnosti a účinky příliš neumožňují vytvořit univerzální metodiku, která by byla absolutně spravedlivá v kontextu hodnocení dopadu jednotlivých terapií mimo oblast zdravotnického systému. Plátcí proto k rozhodování o podpoření či nepodpoření vstupu mají jen omezené nástroje a i přesto, že rozhodnutí reálně mají přesah sociální i etický, nezbyvá jim než zastávat roli dobrého hospodáře a posuzovat vše čistě z ekonomických hledisek.

5.1 Zdravotní pojišťovny a jejich vliv na zajištění dostupnosti inovativních léků

Postavení plátců v rozhodovacím procesu o stanovení úhrady léku je zakotveno zákonem č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění a již byla popsána jejich role ve spojitosti se zachováním udržitelnosti veřejného zdravotního rozpočtu. Při vstupu inovativního léku na trh je úkolem plátce konfrontovat predikované navýšení nákladů oproti nákladům již vynakládaným na léčbu daného onemocnění a posoudit ho v kontextu unikátních dat pojišťoven, z čehož vyplyne rozdíl oproti plánovanému rozpočtu na péči a vodítka pro posouzení souladu dopadu zavedení inovace do systému hrazené péče s veřejným zájmem.

Kromě toho musí pojišťovny očekávaný dopad do rozpočtu posoudit v intencích zdravotně pojistných plánů. Při jejich tvorbě je počítáno s rozpočtem na inovace, jeho potřebnou výši je však možné predikovat jen s omezenou přesností. Plátcí kromě zkušeností z předchozích období využívají metody predikce vývoje nákladů, zejména ve finančně nejvíce zatíženém segmentu centrové péče. Predikce se opírá o epidemiologická data, tedy prevalenci a incidenci ve sledovaných diagnostických skupinách. Dalším vodítkem pro plátce je nástroj horizon scanning, spravovaný Asociací inovativního farmaceutického průmyslu (AIFP), který plátcům umožňuje nahlížet na plánovaná podání žádostí o úhradu nových léčiv a technologií. (Tribune.cz, 2022)

V zájmu nastavení transparentních pravidel pro uzavírání smluv limitujících náklady na léčbu a dopad do rozpočtu vydala v roce 2018 VZP metodiku k posuzování léčivého přípravku a pravidla jednání s farmaceutickými společnostmi. (VZP, 2018)

Metodika stanovuje postup, jak určit výši alokovaných finančních prostředků na nové intervence a jak určit hodnotu limitu akceptovatelného dopadu do rozpočtu.

Výchozí hranice limitu je stanovena jako podíl alokovaných prostředků na jeden a předpokládaného počtu intervencí, které budou v průběhu roku vstupovat na trh. V době zveřejnění této metodiky činila tato hranice 10 mil Kč za VZP.

Metodika umožňuje limit dále upravit v souladu s tím, jak bude přípravek zhodnocen v rámci správního řízení, přičemž měřítkem je především nezaměnitelnost terapie a velikost cílové populace.

V případě klinicky blízké účinnosti léku VZP upraví deklarovaný limit BI indexem 0,5 – 1 s ohledem na počet terapeutických alternativ. V případě srovnatelné účinnosti použije index 0 – 0,5 a vstup léku na trh podpoří pouze v případě nulového nebo minimálního dopadu do rozpočtu.

Výrobce při zohlednění těchto pravidel musí navrhnout vhodný koncept pro zajištění vstupu na trh při současném naplnění ekonomických očekávání plátců.

5.2 Model sdílení rizik a praktické dopady u zvolené terapie

V situaci, kdy přípravek vstupuje na trh s již existující srovnatelnou léčebnou alternativou, jsou možnosti využití schémat ke sdílení rizik limitovány již existujícími ujednáními. Plátce potřebuje mít pro posouzení akceptovatelnosti úhrady nové intervence k dispozici nejen jednoznačné informace o nákladech, spojených s jednotlivými variantami, ale také možnost srovnání alternativ mezi sebou tak, aby získal jednoznačný výsledek.

Pro komparátor darolutamidu jsou uzavřena ujednání o dohodnuté nejvyšší ceně a ujednání o limitaci nákladů, kterými je zastropena výše výdajů zdravotní pojišťovny na daný lék v prvních třech jednotlivých letech po vstupu léku na trh. Jak dohodnutá nejvyšší cena, tak výše sjednaných limitů jsou předmětem obchodního tajemství.

Plátce bude ochoten zařadit nový lék do systému úhrad maximálně při paritě srovnávaných nákladů.

Na straně výrobce je tedy návrh vhodného schématu sdílení rizik tímto částečně omezen na cenově orientované typy ujednání a použití konkrétní dohody musí být posouzeno s ohledem na tuto limitaci.

Typ ujednání	Možné použití	Závěr
Dohoda o ceně	Navržená cena není veřejná. Představuje přímou slevu, ale neovlivní IRP. Limituje náklady na pacienta, nikoliv na populaci.	Sjednaná cena musí být otestována na nákladovou efektivitu. Snadné sledování (data pojišťoven). Riziko odhalení ceny. Atraktivní pro export.
Dohoda o úhradě	Snížení ceny, které bude veřejně viditelné a bude použito do kalkulace úhrady léku, potenciálně i srovnatelných terapií.	Nevhodné z důvodu zveřejnění a negativního ovlivnění IRP.
Dohoda o budget capu	Zastropení nákladů plátce v daném období. Limituje náklady na populaci, nikoliv jednotlivce	V případě reálného dopadu do rozpočtu nad limit plátce dle metodiky nutná kompenzace.
Payback	Předem definovaná část úhrady se vrací zpět pojišťovně. Jiná forma přímé slevy, malé riziko odhalení ceny.	Sjednaná cena musí být otestována na nákladovou efektivitu. Snadné sledování (data pojišťoven). Pro plátce méně výhodné než dohoda o ceně nebo úhradě, payback vyúčtováván zpětně, dlouhé zpoždění
Záruka Money back	Vrácení úhrad za non-respondéry	Nutný klinický důkaz, chybí definice
Podmíněné pokračování léčby	Hrazení léčby pouze v případě získání odpovědi na terapii ve stanovené periodě	Nutný klinický důkaz. Možnost nastavení periody podle nákladové efektivity
Sleva na zahájení léčby	Iniciace léčby s několika cykly zdarma nebo se slevou.	Obdoba přímé slevy, ale s garancí, že když pacient na léčbě nebude pokračovat, pojišťovna nic neplatí. V praxi překážky s nastavením a sledováním v systému.
Cap na použití	Úhrada pouze předem stanoveného počtu cyklů, limitace na pacienta.	Není vhodné - penalizuje plátce za lepší léčebný výsledek

Tabulka 11: Typy RS dohod – specifikace a hodnocení uplatnění

(Zdroj: Vlastní zpracování)

Výrobce v první řadě musí prokázat nákladovou efektivitu, což je za daných okolností možné pouze při potvrzení plátce, že s ním výrobce uzavřel odpovídající dohodu o (nákladově efektivní) ceně.

Stejně jako pro komparátor, je také plátcem požadováno uzavření smlouvy o budget capu pro novou intervenci. Modelovaný dopad do rozpočtu přesahuje kontribuci plátců, je tedy zároveň nutné, aby výrobce s plátcem sjednal vhodný způsob kompenzace rozdílu.

V případě darolutamidu tak fakticky leží potvrzení nákladové efektivity a dopadu do rozpočtu v rukou plátců, stejně tak jako hlavní podíl na rozhodnutí, který model sdílení rizik bude přijat.

Možnosti jsou teoreticky neomezené, protože kromě přímých finančních limitací nebo omezení, která výdaje plátců zastřeší na přijatelné úrovni, je v případě onkologického léku nasnadě sledování některého z primárních endpointů jako parametru výkonnosti. U darolutamidu byly hlavními endpointy celkové přežití (OS) a přežití bez metastáz (MFS). Při hodnocení efektu darolutamidu na kterýkoliv z nich by bylo třeba sledovat a hodnotit stav pacienta ve chvíli, kdy přistupuje k léčbě, předchozí linie léčby, další medikaci a řadu dalších faktorů, které potenciálně mohou mít vliv na zkrácení výsledku. Překážky, související s monitorováním a hodnocením těchto faktorů a neexistence metodiky pro jeho provádění, zatím brzdí aplikaci propracovanějších schémat sdílení rizik do praxe. Navíc ve chvíli, kdy intervence vstupuje na trh, kde je již dostupná hrazená terapie, nejrychlejší cestou pro získání úhrady je přijmout stejné schéma, jak je tomu u komparátorů.

6 ANALÝZA RŮZNÝCH MODELŮ SDÍLENÍ RIZIKA

6.1 Modely současných a pokročilých forem MEAs

První čtyři výše popsaná schémata – dohoda o ceně, dohoda o úhradě, budget cap a payback - patří k těm, která jsou plátcům zdravotní péče preferována a jsou běžně využívána v praxi. Umožňují s poměrně velkou přesností predikovat výdaje z rozpočtu veřejného zdravotního pojištění a zároveň lze plnění sjednané limitaci snadno sledovat na datech pojišťoven. Nejčastějším řešením je přijetí kombinace některého z cenových ujednání s budget capem, což z pohledu plátců představuje nejmenší riziko, že by došlo k ohrožení stability financování zdravotního systému. Výrobce je tak ale nucen již dopředu snížit cenu léku se závazkem na dlouhou dobu dopředu, přestože reálný vývoj trhu může být vlivem různých okolností odlišný. Zvláště citlivé je nastavení budget capu, které přímo závisí na přesnosti predikovaného vývoje počtu pacientů a penetrace na trh. Vzhledem k tomu, že výše kontribuce plátce se odvíjí od stanovené metodiky, musí výrobce rozdíl v plánovaném dopadu do rozpočtu vykompenzovat, buď formou přímé slevy na lék, nebo slevou na jiný lék ze svého portfolia, který systému zajistí úsporu v potřebné výši. Takový krok už ale může mít dopad i na ostatní výrobce, jedná-li se o přípravek zařazený v referenční nebo pseudo-referenční skupině. Navíc jakýkoliv rozdíl ve skutečné spotřebě nového léku od predikce, zahrnuté v budget capu, znamená ztrátu na straně výrobce. V případě překročení limitu platí výrobce pojišťovně zpět každé uhrazené balení, a to bez ohledu na to, že příčinou může být dosažení lepších výsledků a úspěch v klinické praxi. V opačném případě, kdy limit naplněn není, je opět ztráta na straně výrobce, který kompenzoval (tzn. uspořil prostředky systému) ve větší míře, než kolik reálně pro svůj lék mohl využít.

Ostatní cenově orientované možnosti dohod jsou svázány s nutností prokázat buď klinicky změnu stavu pacienta nebo sledovat evidenci preskripce v rozlišení na jednotlivého pacienta, kde může potenciálně dojít ke konfliktu s ochranou osobních údajů. V praxi se příliš neuplatňují, protože překonání překážek s nastavením monitoringu plnění je zdlouhavé a mohlo by způsobit faktické oddálení vstupu přípravku na trh.

Plátcům obvykle přistupují k jednáním o sdílení rizik po vydání HTA hodnocení SÚKLEM a při limitované možnosti přerušit správní řízení je výrobce vystaven také ohrožení, že nebude schopen včas doložit uzavřená ujednání do spisu. To má za důsledek vydání negativního rozhodnutí. Až po jeho nabytí právní moci může výrobce podat svou žádost znovu a projít opět celým správním procesem.

Současná používaná schémata sdílení rizik vyplývají zejména z potřeby udržení finanční stability zdravotnictví. Vývoj systému ale ukazuje stále naléhavější potřebu posunout orientaci od volume-based schémat k performance-based, při kterém se zúčastněné strany shodnou na zpřístupnění inovativní léčby za úhradu odvozenou od toho, jak dobré výsledky lék ukáže v klinické praxi.

Schéma	Důvod pro zavedení
Kontrola rozpočtu	<ul style="list-style-type: none"> • Ekonomická udržitelnost zdravotního systému
Kontrola nejistoty účinnosti a nákladové efektivity	<ul style="list-style-type: none"> • Prokázat převoditelnost výsledků na jiné populace • Potvrdit dlouhodobou účinnost • Důkazy, které ovlivní proces rozhodování, by nebyly jinak shromážděny • Příchod očekávaného komparátora
Kontrola využití a optimalizace využití	<ul style="list-style-type: none"> • Definovat a kontrolovat cílovou populaci • Prokázání hodnoty u subpopulace • Složitost technologie

Tabulka 12: Typ schématu a důvody pro jeho zavedení

(Zdroj: Vlastní zpracování podle Klemp, 2011)

Možnosti sestavení mechanismů úhrad na míru jsou rozsáhlé. Jejich cílem je řídit finanční rizika spojená s nákladným financováním inovativní terapie. Jsou proto neúčinnější, když jsou přizpůsobeny konkrétním okolnostem, které zahrnují pečlivé zvážení vlastností terapie, která má být hrazena a zohledňují systém úhrad zdravotní péče i preference subjektů, kteří o ní rozhodují. (Gamba, Pertile, Vogler, 2020)

Zkušenosti s pokročilými formami dohod o řízeném vstupu nejsou na lokální úrovni dostupné. Pro možnost posoudit možné přínosy pro naše národní zdravotnictví byla provedena rešerše, která ukázala, že i přes značnou pozornost věnovanou implementaci dohod o řízeném vstupu je soubor důkazů o jejich dosavadní výkonnosti slabý, protože existuje jen málo informací o jejich skutečném dopadu na pacienty a zdravotnické systémy. Literatura, které se pokouší vliv dohod hodnotit, je založena na teoretických modelech, hodnotících ekonomický dopad v daném segmentu zdravotní péče a nezaobírá se širším efektem na cíle lékové politiky zlepšení přístupu a odměna za inovace, sociální dopady a další. Podstatnou překážkou pro empirická hodnocení je důvěrnost, omezení informací o konkrétních vyjednaných podmínkách a provozní podrobnosti těchto smluv (vybrané ukazatele ke sledování výsledku, časový horizont, atd.). Přestože některé studie dospěly k závěru, že navzdory potenciálu individuálních schémat pro řízení rizik zlepšovat dostupnost inovací, neexistuje shoda na tom, jaké typy dohod a implementační strategie jsou neúčinnější při optimalizaci rozhodnutí o úhradě.

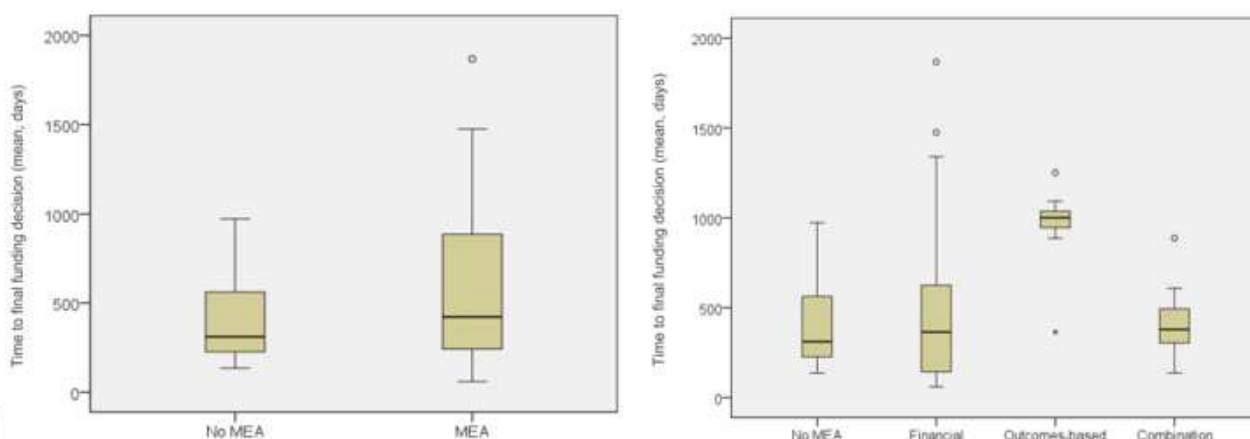
6.2 Porovnání výstupů při použití různých typů MEAs

Vzhledem ke svým odlišným kombinacím není možné samotné dohody ani jejich dopady porovnávat přímo. Možnost hodnotit dopad je možné pouze z pohledu jejich efektu na úspěšné dokončení procesů stanovení úhrady nebo nutnosti jejich znovupodání a času procesů se smlouvami a bez nich. (Antonanzas, Juárez-Castelló, Lorente, Rodríguez-Iberas, 2019)

Byla nalezena studie, založená na retrospektivní analýze hodnocení všech HTA hodnocení onkologických léků, které byly schváleny Evropskou lékovou agenturou v období od roku 2009 do roku 2018 ve čtyřech zemích (Anglie, Skotsko, Švédsko, Austrálie). Onkologie představuje oblast s největšími náklady mezi léčivy a kde je zároveň implementováno nejvíce dohod o sdílení rizik. Studované země byly vybrány proto, že všechny mají dlouhodobě zavedené procesy HTA, hodnocení národních lékových agentur jsou veřejně dostupná a rovněž je dostupný registr smluv. Všechny jmenované jsou v HTA procesech schopné také používat jinou perspektivu, než je nákladová efektivita. (Efthymiadou, Kanavos, 2022)

Analýza byla provedena s onkologickými léky, kterým byla v prvním kole zamítnuta úhrada, aby bylo možné zjistit, jaký byl vliv opětovného předložení důkazů souběžně s uzavřením smlouvy o sdílení rizik. Výsledky ukazují, že uzavření dohody má potenciál pomoci úspěšnému dokončení procesu žádosti o úhradu a zlepšit dostupnost onkologických terapií, avšak zároveň může v procesech způsobit značná časová prodloužení a tedy skutečné zpoždění vstupu přípravku na trh. Tento závěr není překvapující, protože složitost smluv, založených na výsledcích ve srovnání s jednoduššími finančními schémata, zapříčiňuje zatěžující a časově náročné vyjednávání výrobce a plátce. Shromažďování dalších důkazů a v případě potřeby i sledování a vyhodnocování dat, sladění jejich interpretace a způsobu sdílení dat mohou způsobit další zpoždění.

Obrázek níže ilustruje reálnou časovou změnu bez a při implementaci dohody o řízení rizik. Zatímco tento rozdíl není velký, na obrázku vpravo je zřejmé, že aplikace performance-based schématu dokonce vedla k významnému prodloužení času do zařazení do úhradového systému. Z evropských zemí dosáhla dosud nejvýraznějšího pokroku při aplikaci tohoto typu smluv Itálie, kde se podařilo dosáhnout zkrácení vstupu onkologických léků v průměru ze 343 dnů na pouhých 84 do konce roku 2017. (Urbinati a kol., 2017)



Obrázek 15: Typ MEAs a vztah k rychlosti do rozhodnutí o úhradě

(Zdroj: Efthymiadou, Kanavos, 2022)

Vlevo: průměrný čas od zahájení do rozhodnutí o úhradě v případě nového podání s/bez MEA.

Vpravo: průměrný čas od zahájení do rozhodnutí o úhradě podle typu MEA. Horizontální linky ~ medián, boxy ~ interkvartilní rozsah, samostatné body ~ extrémní hodnoty

6.3 Vyhodnocení potenciálu využití nových modelů MEAs pro zlepšení přístupu pacientů k inovativní léčbě

Z provedené rešerše i popsané studie je zřejmé, že enormní tlak na rozpočty nutí plátce hledat způsoby, jak kontrolovat efektivitu vynaložených prostředků. Dohody o řízeném vstupu jsou jedním ze způsobů, jak dosáhnout prediktability a udržet kontrolu nad rozpočtem i při snaze zpřístupnit potřebné inovace. Aplikace dohod o řízených vstupech, zejména typu performance-based, jsou často spojené s vysokou administrativní zátěží a potenciálními časovými prodlevami. Navzdory tomu stále přispívají k lepší dostupnosti tím, že pacientům umožňují přístup k lékům, které by jinak nebyly hrazeny. Samotná ochota k uzavření dohod nicméně nezaručuje včasné a příznivé rozhodnutí o financování léku.

6.4 Efekt změny zákona č. 48 na možnosti užití nových forem MEAs v ČR

Novela zákona 48 o veřejném zdravotním pojištění, platná od ledna 2022, otevřela zcela novou cestu vstupu lékům pro vzácná onemocnění do systému úhrad. Ty bylo možné hradit jen

výjimečně, na základě individuálního posouzení přes §16. S tím souvisí také nový přístup v metodice hodnocení SÚKLu. Do hodnocení léku se dostávají tzv. měkká kritéria, jako je celospolečenský význam. Tato perspektiva zahrnuje pohled i na dopady mimo zdravotnický systém, tedy na to, že onemocnění může vytvářet náklady jinde, v sociálních systémech, vlivem pracovní neschopnosti, invalidity, ale i nutnosti dlouhodobé péče o nemocného člověka apod. (Euractiv.cz)

Tento přístup v HTA hodnocení dosud neměl zcela jasný rámec a jasné definice kritérií, což bylo na škodu transparentnosti a předvídatelnosti rozhodnutí. Nové metody, které takto proniknou do rozhodovací praxe SÚKLu, by mohly být výhledově aplikovány i v případě drahých inovativních léčiv pro úzké populace pacientů, byť nepůjde přímo o léky s designací pro vzácná onemocnění.

Jistý příslib zlepšení spočívá nad rámec samotného zařazení orphans do úhradového mechanismu spočívá také v přenesení povinnosti sběru dat, dosud vyhrazená držitelům registrace vysoce inovativních léčivých přípravků po dobu dočasné úhrady, na pojišťovny. Vytvoření strukturovaných registrů s přístupnými daty by bylo užitečné pro všechny stakeholdery, podílející se na procesu rozhodování o úhradě.

Jelikož na léky pro vzácná onemocnění prakticky nelze uplatnit běžné postupy farmakoekonomického hodnocení, je zřejmé, že bez některého typu dohody o sdílení rizik, spojené se sběrem dat, se lék do úhrady nedostane. Praxe postupně ukáže, které typy schémat jsou nejpřínosnější a jaké další procesy a náklady jsou s nimi spojeny.

ZÁVĚR

Uzavírání smluv o sdílení rizik mezi držiteli registrace a plátcí zdravotní péče se stalo v posledních letech standardem, který provází vstup prakticky každé medicínské inovace na trh. U léků, které žádají o dočasnou úhradu v režimu vysoce inovativních léčivých přípravků nebo u léků pro vzácná onemocnění je povinnost uzavřít smlouvu o sdílení rizik přímo zakotvena v zákoně, avšak reálně je některý typ kontraktu uzavírán pro všechny inovativní léky. Z pohledu zdravotních pojišťoven, jakožto plátců zdravotní péče, smlouvy napomáhají lepší predikovatelnosti výdajů jak z hlediska jejich výše tak z hlediska rozložení v čase. Přestože se v řadě evropských zemí uplatňují různé modely sdílení rizik a v některých z nich jsou již přímo zahrnuty v HTA postupech, plátcí preferované typy dohod v České republice jsou dosud stále ty, které jsou založené čistě na financích a představují relativně malou přidanou administrativní zátěž. Do budoucna je ale zřejmé, že možnosti založené na tomto typu dohod se vyčerpávají a nebudou mít potenciál vyhovět potřebám systému tak, aby do něj dále mohly vstupovat nové nákladné technologie.

Jedním z možných řešení je uzavření kontraktu založeného na výsledcích, tedy úhrady daného léku v případě, že v daném sledovaném období dosáhne slibovaného klinického výsledku. Jak je však zřejmé z provedené analýzy, může být uplatnění takové dohody v praxi provázeno řadou překážek, počínaje samotným vytyčením jasného a měřitelného výsledku. Zajištění kvality sbíraných dat a provádění jejich kontroly představuje další omezení. Obsah dohod je navíc ve většině případů důvěrný, nelze tedy porovnat jejich efekt mezi sebou. Předpoklad, že při uzavření performance-based kontraktu je zajištěno efektivnější čerpání péče je logicky na místě, ale tuto hypotézu zatím nelze opřít o reálné důkazy. I to je jedním z důvodů, proč je jejich zavádění do praxe těžkopádné.

Výhody a nevýhody dohod o řízeném vstupu a jmenovitě typu outcomes-based, mohou být vnímány různě, podle toho, z perspektivy které ze zúčastněných stran jsou nahlíženy. Z přístupu k inovativní léčbě by teoreticky měl nejvíce těžit pacient, ovšem v případě, kdy je podmíněn sběrem dalších dat, vyvstávají otázky ochrany soukromí a rizika přerušování léčby, pokud nebudou naplněna předem stanovená měřítka. A to i v případě, že jednotlivý pacient může z léčby benefitovat. Na straně plátců a výrobců nepochybně existuje zájem na získávání další evidence, ale kromě samotných komplikací s definováním vhodných metrik a nákladů na sběr a vyhodnocování dat je tu také otázka kontroly a potenciálně nutnosti obrátit se na třetí – nezaujatou – stranu, která by tímto úkolem byla pověřena. Plusy a mínusy jsou i na straně poskytovatele, který sice dostane do rukou nástroj pro efektivní management léčby svého pacienta, na druhou stranu nakonec on je nejčastěji hlavním

článkem v dručování informací o tom, jestli se daří dosáhnout očekávaných výsledků, což představuje v praxi velkou zátěž. (Tichopád, 2013)

Perspektiva	Výhody	Nevýhody
Výrobce	<ul style="list-style-type: none"> - Možné zrychlení vstupu na trh - Lepší výkon přípravku díky přesnému cílení na pacienty s největším potenciálem efektu - Motivace pro další výzkum a zlepšování - Možnost ochrany ceny formou důvěrných dohod s plátcí 	<ul style="list-style-type: none"> - Administrativa a náklady na implementaci kontroly a vyhodnocování - Riziko nevyhodnocení očekávané efektivity - Finanční nejistota - Riziko u pacientů celkově s horší prognózou (pak by se vyplatilo je spíše neléčit)
Plátce	<ul style="list-style-type: none"> - Získání více evidence pro rozhodování - Lepší řízení rizik, snížení nejistot - Fokus na pacienty s nejvyšším potenciálem benefitu z léčby (ale je to etické?) 	<ul style="list-style-type: none"> - Složité nastavení měřitelného parametru výkonu - Nutnost zajistit jednotný způsob sběru dat a kontroly (nutná třetí strana? Informační systém?) - Problémy s ochranou dat - Alokace prostředků na "hlídání" plnění smlouvy
Pacient	<ul style="list-style-type: none"> - Rychlejší přístup k léčbě - Více léčebných možností a zlepšení zdravotní péče - Investice do inovací 	<ul style="list-style-type: none"> - Riziko ukončení léčby, když nebude dosaženo smluvního cíle - Předem nejasný efekt léčby, může být menší - Problém s ochranou osobních dat
Poskytovatel	<ul style="list-style-type: none"> - Přístup k inovativním lékům - Možnost zlepšit management onemocnění - Limitovaný dopad na rozpočet - enší riziko nedosažení efektu léčby 	<ul style="list-style-type: none"> - Náklady (personál, vybavení) na sběr dat o pacientech v souadu se smlouvou

Tabulka 13: Výhody a nevýhody MEAs podle perspektivy

(Vlastní zpracování podle AIFP, 2022)

V této práci jsou na příkladu onkologického léku porovnány možnosti výrobce, jak sdílet nejistoty plátce ohledně budoucí účinnosti inovativní léčby a s tím související efektivity alokovaných prostředků. Výsledek však není přesvědčivý natolik, aby jednoznačně prokázal, že je výhodné, aby zavedený finanční typ risk-sharingu byl nahrazen pružnějším schématem, postaveným na dosažení měřitelného výsledku v definovaném parametru. Důvodem je zejména skutečnost, že nastavení vhodného mechanismu sběru a vyhodnocování údajů, které by muselo být kontraktem specifikováno, by vedlo k neúměrnému prodloužení správního řízení a oddálení vstupu výrobku na trh, což je na straně výrobce spojeno s významnou ekonomickou ztrátou. Navíc vzhledem ke konkrétním okolnostem, tedy existenci již uzavřených dohod pro určitého typu pro přímé konkurenty, se o to hůře hledá způsob, jak doručit měřitelný výsledek efektu.

Téma zrychlení HTA hodnocení a udržitelnosti financování zdravotnictví, nejen v České republice, je v současné době předmětem intenzivních diskuzí mnoha odborných pracovních skupin. Společnou snahou na úrovni EU je připravit metodiku jednotného transparentního systému hodnocení spolu s vytvořením sdíleného bezpečného datového prostoru pro zdravotnictví. Pomocí těchto kroků by měla být zabezpečena včasná dostupnost inovativní léčby i její efektivní využívání.

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- Arcus. Léky pod kontrolou: Informace pro pacienty a jejich blízké. [online] [cit. 2023-04-21]. Dostupné z: http://arcus-oc.org/wordpress/wp-content/uploads/2017/11/leky-pod-kontrolou_e-brozura_final.pdf
- ANTONANZAS F, JUÁREZ-CASTELLÓ C, LORENTE R, RODRÍGUEZ-IBEAS R. The Use of Risk-Sharing Contracts in Healthcare: Theoretical and Empirical Assessments. *Pharmacoeconomics*. 2019;37(12):1469–83. [online]. 2019 [cit. 2023-04-22]. Dostupné z: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40273-019-00838-w>
- ARNOLD, Renée J. G. Pharmacoeconomics: From Theory to Practice. 2nd Edition. Boca Raton: CRC Press, 2020, 334 s. ISBN 978-03675-2136-3.
- Asociace inovativního farmaceutického průmyslu (AIFP). Úhrada léků – příspěvek zdravotní pojišťovny. In: Národní zdravotnické informační centrum [online]. [cit. 2023-04-21]. ISSN 2695-0340. Dostupné z: <https://www.nzip.cz/clanek/797-uhrada-leku-prispevek-zdravotni-pojistovny>.
- BECK JR, PAUKER SG. The Markov process in medical prognosis. *Med Decis Making* 1983;3:419–458 [online]. [cit. 2023-04-21]. ISSN 2695-0340. Dostupné z: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0272989X8300300403>
- BÜCHLER, Tomáš. Léčba nemetastatického kastročně refrakterního karcinomu prostaty [online]. 2021 [cit. 2023-04-23]. Dostupné z: doi: 10.48095/ccko2021185
- CARO, J. et al. Modeling Good Research Practices—Overview: A Report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-1 [online]. USA: Value in health 15, 2012 [cit. 2023-04-21]. Dostupné z: https://www.ispor.org/workpaper/modeling_methods/
- CLOPES A, ESPINOSA C, GASOL M, GILABERT A, PUIG-JUNOY J, RUBIO A, et al. Guia per a la definició de criteris d'aplicació d'esquemes de pagament basats en resultats (EPR) en l'àmbit farmacoterapèutic (acords de risc compartit). Versió 1.0. CatSalut. 2014. https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/me

[dicaments_farmacia/acords-risc-compartit/guia-definicio-criteris-aplicacio-esquemes-pagament-resultats-epr.pdf](#). Accessed 25 Sept 2020.

- Česká farmakoekonomická společnost. Guidelines on preparation of economic evaluations of health technologies in the Czech Republic. [online]. Květen 2020 [cit. 2023-04-21]. Dostupné z: https://farmakoekonomika.cz/wp-content/uploads/2020/06/GUIDELINES_CFES_kv%C4%9Bten-2020.pdf.
- Česká onkologická společnost. Modrá kniha - COŠ [online]. 2023 [cit. 2023-04-22]. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinari-tym/personalizovana-onkologie/modra-kniha-cos/aktualni-vydani-modre-knihy/>.
- ČESKO. Zákon č. 257/2016 Sb. o spotřebitelském úvěru. In: Sbírka zákonů ČR. Ročník 2016, částka 100, s. 3794-3876. ISSN 1211-1244. Také dostupné z: <https://www.zakonyprolidi.cz/cs/1997-48>.
- ČESKO. Zákon č. 48/1997 Sb. Zákon o veřejném zdravotním pojištění. In: Sbírka zákonů ČR. Ročník 1997, částka 46, s. 2113-2145. ISSN 1211-1244. Také dostupné z: <https://www.zakonyprolidi.cz/cs/1997-48>.
- ČESKO. Zákon č. 48/1997 Sb. Zákon o veřejném zdravotním pojištění. In: Sbírka zákonů ČR. Ročník 1997, částka 46, s. 2113-2145, část šestá. ISSN 1211-1244. Také dostupné z: <https://www.zakonyprolidi.cz/cs/1997-48#cast6>.
- Darolutamide plus androgen deprivation therapy significantly increased overall survival in men with non-metastatic castration-resistant prostate cancer [online]. 30. 1. 2020 [cit. 2023-04-23]. Dostupné z: <https://www.bayer.com/media/en-us/darolutamide-plus-androgen-deprivation-therapy-significantly-increased-overall-survival-in-men-with-non-metastatic-castration-resistant-prostate-cancer/>
- DOLEŽAL, Tomáš. Základy farmakoekonomiky pro lékaře, lékárníky a pracovníky ve zdravotnictví. 1. vydání. Praha: Česká farmako-ekonomická společnost, 2007, 99 s. ISBN 978-80-254-0837-7.

-
- DOLEŽAL, Tomáš. Risk-sharing nástroje a možnosti v ČR. [online] 25.11.2016 [cit. 2023-04-21]. Dostupné z: [https://www.myeloma.cz/res/file/2016/risk-sharing-nastroje-a-moznosti-v-cr-\(t-dolezal\).pdf](https://www.myeloma.cz/res/file/2016/risk-sharing-nastroje-a-moznosti-v-cr-(t-dolezal).pdf).
 - DRUMMOND, Michael F., Mark J. SCULPHER, Karl CLAXTON, Greg L. STODDART and George W. TORRANCE. Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes. 4th Edition. Oxford University Press, 2015, 445 s. ISBN 978-0-19-966588-4.
 - EFTHYMIADOU, Olina a KANAVOS, Panos. Impact of Managed Entry Agreements on availability of and timely access to medicines: an ex-post evaluation of agreements implemented for oncology therapies in four countries. BMC Health Services Research [online]. 2022, 22(1) [cit. 2023-04-23]. ISSN 1472-6963. Dostupné z: doi:10.1186/s12913-022-08437-w
 - European Medicines Agency. Nubeqa - darolutamidum. European Public Assessment Report (EPAR) - Product Information. [online]. [cit. 2023-04-22]. Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nubeqa-epar-product-information_cs.pdf.
 - FISHMAN, George S. Discrete-event simulation: modeling, programming, and analysis. New York: Springer, [2001]. Series in operations research (Springer). ISBN 0-387-95160-1.
 - FIZAZI, Karim, Neal SHORE, Teuvo L. TAMMELA, et al. Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine* [online]. 2019, 380(13), 1235-1246 [cit. 2023-04-23]. ISSN 0028-4793. Dostupné z: doi:10.1056/NEJMoa1815671
 - GAMBA, Simona, PERTILE, Paolo a VOGLER, Sabine. The impact of managed entry agreements on pharmaceutical prices. *Health Economics* [online]. [cit. 2023-04-23]. ISSN 1057-9230. Dostupné z: doi:10.1002/hec.4112

- GLAZER WM, ERESHEFSKY, LA. Pharmacoeconomic model of outpatient antipsychotics therapy in „revolving door“ schizophrenic patients. J Clin Psychiatry 1996;57:337–45. PMID: 8752015. [online]. [cit. 2023-04-23] Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8752015/>
- GOODMAN, CS. HTA 101: Introduction to Health Technology Assessment [online]. USA: National Library of Medicine, 2004 [cit. 2023-04-21]. Dostupné z: <https://www.nlm.nih.gov/nichsr/hta101/ta10103.html>
- KLIMEŠ, Jiří. Zdravotní ekonomie a outcomes research jako součást procesu hodnocení zdravotních technologií v České republice [online]. Hradec Králové, 2014 [cit. 2023-04-21]. Disertační práce. Univerzita Karlova v Praze. Vedoucí práce Prof. RNDr. Jiří Vlček, CSc. Dostupné z: <https://is.cuni.cz/webapps/zzp/download/130115556>.
- KMÍNEK, Aleš. Dohody o sdílení rizik („risk-sharing“) ve vztahu k cenám a úhradám léčivých přípravků [online] 30.11.2012 [cit. 2023-04-21]. Dostupné z: https://farmakoekonomika.cz/wp-content/uploads/2014/09/Farmakoekonomika_2012_1.pdf
- KOUBOVÁ, Michaela. Novou cestu vstupu do úhrad loni využilo 13 orphanů. In: Zdravotnický deník [online]. 31.1.2023 [cit. 2023-04-21]. Dostupné z: <https://www.zdravotnickydenik.cz/2023/01/novou-cestu-vstupu-do-uhrad-loni-vyuzilo-13-orphanu/>.
- LAGE, M.J., BARBER B.L., HARRISON D.J., JUN S. The cost of treating skeletal-related events in patients with prostate cancer. Am J Manag Care [online]. 2008, 14(5):317-22. Dostupné z: PMID: 18471035
- MOLL, Nathalie. Pharmaceutical legislation: Two things that need to happen now. In: European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations [online]. 5.4.2023 [cit. 2023-04-21]. Dostupné z: <https://www.efpia.eu/news-events/the-efpia-view/blog-articles/pharmaceutical-legislation-two-things-that-need-to-happen-now/>.
- MOREL, T., ARICKX, F., BEFRITS, G., SIVIERO, P., van der MEIJDEN, C., XOXI, E., SIMOENS, S.: Reconciling uncertainty of costs and outcomes with the need for access to

orphan medicinal products: a comparative study of managed entry agreements across seven European countries. *Orphanet J. Rare Dis.* 8, 198 [online]. 2013 [cit. 2023-04-21]. <https://link.springer.com/article/10.1007/s10198-020-01228-2#ref-CR22>

- National Information Center on Health Services Research and Health Care Technology. HTA 101: V. Economic Analysis Methods [online]. National Library of Medicine, Health Services Research & Public Health; last reviewed January 25, 2021 [cit. 2023-04-21] Dostupné z: <https://www.nlm.nih.gov/nichsr/hta101/ta10107.html#Heading7>
- NØRGAARD, Mette, Annette Østergaard JENSEN, Jacob Bonde JACOBSEN, Kara CETIN, Jon P. FRYZEK a Henrik Toft SØRENSEN. Skeletal Related Events, Bone Metastasis and Survival of Prostate Cancer: A Population Based Cohort Study in Denmark (1999 to 2007). *Journal of Urology* [online]. 2010, 184(1), 162-167 [cit. 2023-04-23]. ISSN 0022-5347. Dostupné z: doi:10.1016/j.juro.2010.03.034
- OECD. "Pharmaceutical spending" (indicator). [online]. 2022 [cit. 2023-04-22]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1787/998febf6-en>
- ONDŘICHOVÁ, Lucie. Dvořáček: Okno příležitosti se právě otevírá. In: *Tribune.cz* [online]. 6.12.2021 [cit. 2023-04-23]. Dostupné z: <https://www.tribune.cz/zdravotnictvi/dvoracek-okno-prilezitosti-se-prave-otevira/>
- PLEVÁK, Ondřej. DOLEŽAL, Tomáš: Tisíce žádostí o mimořádnou úhradu léků zatěžovaly pojišťovny. Nový systém obdivují i ve Skandinávii. In: *EURACTIV.cz*. [online]. 16.12.2022 [cit. 2023-04-21]. Dostupné z: <https://euractiv.cz/section/politika/interview/dolezal-tisice-zadosti-o-mimoradnou-uhradu-leku-zatezovaly-pojistovny-novy-system-obdivuji-i-ve-skandinavii/>.
- REYES-TRAVÉ, Anna, GUARGA-SOLÉ, Laura, ROIG-IZQUIERDO, Marta, ALONSO-PÉREZ, Enrique, CLOPÉS-ESTELA, Ana a DELGADILLO-DUARTE, Joaquín. Characterization of the Pharmaceutical Risk-Sharing Arrangement Process in Catalonia. *PharmacoEconomics* [online]. 2021, 39(9), 973-982 [cit. 2023-04-23]. ISSN 1170-7690. Dostupné z: doi:10.1007/s40273-021-01046-1

- SCHER, Howard I., SOLO Kirk, VALANT Jason, TODD Mary B., MEHRA Maneesha a FILLEUR Stephanie. Prevalence of Prostate Cancer Clinical States and Mortality in the United States: Estimates Using a Dynamic Progression Model. PLOS ONE [online]. 2015, 10(10) [cit. 2023-04-23]. ISSN 1932-6203. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0139440
- Státní ústav pro kontrolu léčiv. Ceny a úhrady léčivých přípravků [online]. [cit. 2023-04-21]. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/leciva/ceny-a-uhrady-lp>.
- Státní ústav pro kontrolu léčiv. Podklady ke správním řízením [online]. [cit. 2023-04-21]. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/leciva/ceny-a-uhrady-lp>.
- Státní ústav pro kontrolu léčiv. Informace o změnách při podání žádosti o stanovení nebo změnu podmínek registrace léčivého přípravku [online]. 4.1.2022 [cit. 2023-04-21]. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/leciva/informace-o-zmenach-pri-podani-zadosti-o-stanoveni-nebo>.
- Státní ústav pro kontrolu léčiv. Informace k hodnocení dopadu na rozpočet v řízeních o registraci léčivých přípravků [online]. 22.9.2020 [cit. 2023-04-21]. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/leciva/informace-k-hodnoceni-dopadu-na-rozpocet-v-rozenich-o-registraci-lecivych-priravku>
- Státní ústav pro kontrolu léčiv. Vyjádření zdravotních pojišťoven k výsledkům analýzy dopadu [online]. 22.7.2022 [cit. 2023-04-21]. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/leciva/vyjadreni-zdravotnich-pojistoven-k-vysledku-analyzy-dopadu>
- STRACHOTOVA, Dana. Farmakoekonomika. 1 vydání. Praha: VSCHT Praha, 2019, 175 s. ISBN 978-80759-2032-4.
- TÁCHA, Daniel. Praxe u paragrafu 16 ukazuje hned na několik problémů najednou. In: Zdravé zprávy [online]. 5.5.2019 [cit. 2023-04-21]. Dostupné z: <https://www.zdravezpravy.cz/2019/05/05/praxe-u-paragrafu-16-ukazuje-hned-na-nekolik-problemu-najednou/>.

-
- TICHOPÁD, Aleš. Ochota platit za zdraví – téma nevěřejné?. In: Tribune.cz [online]. 25.11.2013 [cit. 2023-04-22]. Dostupné z: <https://www.tribune.cz/komentare/ochota-platit-za-zdravi-tema-neverejne/>
 - TOUMI, Mondher. Introduction to Market Access for Pharmaceuticals. 1st Edition. Boca Raton: CRC Press, 2017, 204 s. ISBN 978-13153-1460-0.
 - Tribune. Smlouvy o sdílení rizik přináší úspory [online]. 4.3.2019 [cit. 2023-04-21]. Dostupné z: <https://www.tribune.cz/zdravotnictvi/smlouvy-o-sdileni-rizik-prinaseji-uspory/>.
 - Všeobecná zdravotní pojišťovna. Jak nechybovat při předepisování léčivých přípravků? [online]. [cit. 2023-04-21]. Dostupné z: <https://www.vzp.cz/poskytovatele/informace-pro-praxi/poradna/jak-nechybovat-pri-preskripci-lecivych-pripravku>.
 - WILDOVÁ, Olga. VZP dala dvě miliardy Kč navíc centrové péči. In: Medicina.cz [online]. 27.9.2021 [cit. 2023-04-22]. Dostupné z: <https://medicina.cz/clanky/13551/34/VZP-dala-dve-miliardy-Kc-navic-centrove-peci/>.

SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK

ADT	androgen-deprivační terapie
AIFP	Asociace inovativního farmaceutického průmyslu
BIA	budget impact analysis (analýza dopadu do rozpočtu)
CEA	cost-effectiveness analysis (analýza nákladové efektivity)
CMA	cost-minimization analysis (analýza minimalizace nákladů)
CUA	cost-utility analysis (analýza užitečnosti nákladů)
ČAFF	Česká asociace farmaceutických firem
ČFES	Česká farmako-ekonomická společnost
EFPIA	Evropská federace farmaceutického průmyslu a asociací
EMA	Evropská léková agentura
HR	hazard ratio (poměr rizik)
HTA	health technology assessment (hodnocení zdravotnických technologií)
ICER	incremental cost-effectiveness ratio (přírůstkový poměr nákladové efektivity)
ISPOR	Mezinárodní společnost pro farmakoekonomiku a výzkum
ITC	indirect treatment comparison (nepřímé srovnání terapií)
LYG	life year gained (získaný rok života)
M0	bez metastáz
MEA	managed-entry agreement (dohoda o řízeném vstupu)
MFS	metastasis free survival (přežití bez metastáz)
NMA	network meta-analýza
NMCRPC	non-metastatic castrate resistant prostate carcinoma (nemetastatický kastračně rezistentní karcinom prostaty)
NÚ	nežádoucí účinky
OECD	Organizace pro hospodářskou spolupráci a rozvoj
OS	overall survival (celkové přežití)

PBRSA	performance-based risk-sharing agreement (dohoda o sdílení rizik založená na výsledku)
PC	prostate cancer (karcinom prostaty)
QALY	quality adjusted life year (rok života v plné kvalitě)
RS	risk-sharing (sdílení rizik)
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
WTP	willingness to pay, hranice ochoty platit za přidaný QALY

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1: Grafické vyjádření procesu k zajištění dostupnosti léku pacientovi	14
Obrázek 2: Váha důkazů pro HTA rozhodování.....	18
Obrázek 3: Úplný strom: Schéma pravděpodobnosti úspěchu u opakované transplantace. ...	23
Obrázek 4: Redukovaný strom bez podmíněných pravděpodobností:.....	23
Obrázek 5: Redukovaný strom s minimálním počtem výstupů a bez podmíněných pravděpodobností	24
Obrázek 6: Rozhodovací strom pro výpočet výstupních hodnot u dvou typů aplikace antipsychotika	24
Obrázek 7: Vztah ICER a ochoty k přijetí technologie s ohledem na WTP threshold	27
Obrázek 8: VZP - Podíl typů risk-sharingových smluv v roce 2021	34
Obrázek 9: Kategorie dohod o řízených vstupech	35
Obrázek 10: Farmakoekonomika ve středu rozhodování o vstupu inovativní terapie na trh	38
Obrázek 11: Schéma progresu onemocnění karcinom prostaty	40
Obrázek 12: Karcinom prostaty – progresu a zastoupení ve stádiích onemocnění	41
Obrázek 13: Možnosti paliativní systémové léčby diseminované CaP po nasazení ADT	43
Obrázek 14: Systémová terapie pro nmCRPC	43
Obrázek 15: Typ MEAs a vztah k rychlosti do rozhodnutí o úhradě.....	60

SEZNAM TABULEK

Tabulka 1: Definice a vztahy mezi jednotlivými pojmy pravděpodobnosti	22
Tabulka 2: ARAMIS – porovnání MFS a OS v obou ramenech studie	45
Tabulka 3: Porovnání klíčových parametrů MFS a OS ve studiích	46
Tabulka 4: Porovnání parametru MFS síťovou meta-analýzou	47
Tabulka 5: Porovnání parametru OS síťovou meta-analýzou	47
Tabulka 6: Výpočet úhrady na balení	50
Tabulka 7: Výsledky CMA – inkrementální náklady	50
Tabulka 8: Velikost populace pacientů	52
Tabulka 9: Podíl darolutamidu a komparátorů ve světě s darolutamidem	52
Tabulka 10: Výsledky BIA – čistý dopad na rozpočet	52
Tabulka 11: Typy RS dohod – specifikace a hodnocení uplatnění	55
Tabulka 12: Typ schématu a důvody pro jeho zavedení	58
Tabulka 13: Výhody a nevýhody MEAs podle perspektivy	63