



# Metodološki priročnik za pripravo nekliničnega dela vloge za vrednotenja zdravstvenih tehnologij

Neklinično vrednotenje

Katarina Beravs Bervar  
Eva Turk

**Avtorici**

dr. Katarina Beravs Bervar, mag. farm.  
dr. Eva Turk, MBA

**Samozaložba**

Katarina Beravs Bervar  
Vodice, Slovenija

**Leto izdaje:** 2025

**Izdaja:** digitalna

**Avtorske pravice**

© 2025 Ime avtoric in založbe. Vse pravice pridržane.

Brez pisnega dovoljenja založbe je prepovedano razmnoževanje, distribucija ali druga uporaba vsebine tega priročnika, v celoti ali delno.

**Opomba**

Priročnik je namenjen informativni in izobraževalni rabi. Avtorici in založnik ne prevzemajo odgovornosti za morebitno napačno razlago ali uporabo vsebine.

Kataložni zapis o publikaciji (CIP) pripravili v Narodni in univerzitetni knjižnici v Ljubljani

[COBISS.SI-ID 262300931](#)

ISBN 978-961-07-3099-6 (PDF)

# Povzetek

Metodološki priročnik predstavlja celovit okvir za pripravo nekliničnega dela vloge za vrednotenje zdravstvenih tehnologij (Health Technology Assessment-HTA), z osredotočenjem na stroškovno in ekonomsko vrednotenje ter etični, organizacijski, pravni, družbeni vidik in pravičnost. Priročnik jasno določa, kako naj se pristopi k izvedbi ekonomskih analiz v okviru nekliničnega vrednotenja. Podaja pa tudi pristope za druge parametre nekliničnega vrednotenja in tako vzpodbuja vrednotenje nekliničnega dela in ocenjevanje po multiparametrični ali multikriterijski metodi (Multi-Criteria Analysis - MCA ali Multi-Criteria Decision Analysis - MCDA). Skladno z načeli z dokazi podprte medicine priročnik natančno opredeljuje potrebne korake in zahteve za vključitev ustreznih podatkov ter zagotavlja smernice za dosledno in transparentno obravnavo nekliničnih vidikov obravnavanih zdravstvenih tehnologij. Namenjen je vsem deležnikom v procesu vrednotenja, da omogoča kakovostno in metodološko dosledno vrednotenje, ki podpira sprejemanje utemeljenih odločitev v zdravstvenem sistemu.

# Seznam kratic

AdViSHE	Assessment of the Validation Status of Health Economic decision models - pripomoček za sistematično presojo zdravstveno-ekonomskih odločevalskih modelov
AUC	Area Under the Curve - površina pod krivuljo
BIA	Budget Impact Analysis - analiza finančnih vplivov ali vliv na proračun plačnika
CBA	Cost Benefit Analysis – analiza stroškov in dobrobiti
CCA	Cost Consequence Analysis – analiza stroškovnih posledic
CE	Cost Effectiveness - stroškovna učinkovitost
CEA	Cost Effectiveness Analyses - analiza stroškovne učinkovitosti
CEAC	Cost Effectiveness Acceptability Curve - krivulja sprejemljivosti stroškovne učinkovitosti
CM	Cost Minimization – analiza zmanjševanja stroška
DDV	davek na dodano vrednost
EF	Efficiency Frontier - grafični prikaz razmerja med stroški učinkov različnih zdravstvenih tehnologij, ki se uporabljajo za zdravljenje istega zdravstvenega problema
EJP	Economically Justified Price – cena, pri kateri je zdravstvena tehnologija stroškovno učinkovita
EVPI	Expected Value of Perfect Information – pričakovana vrednost popolnih informacij
EVPPi	Expected Value of Partially Perfect Information – pričakovana vrednost delno popolnih informacij
EUnetHTA	European Network for Health Technology Assessment - evropska mreža za vrednotenje zdravstvenih tehnologij
EQ-5D	EuroQoL 5 Dimensions - metoda dimenzije kakovosti življenja z vprašalnikom v 5 dimenzijah za izračun QALY
EQ-5D-3L	EuroQoL 5 Dimensions, 3 Levels - metoda zdravstvene uporabnosti z vprašalnikom (stopnja resnosti 3)
EQ-5D-5L	EuroQoL 5 Dimensions, 5 Levels - metoda zdravstvene uporabnosti z vprašalnikom (stopnja resnosti 5)
HTA	Health Technology Assessment – vrednotenje zdravstvenih tehnologij
HU	Health Utility – zdravstvena korist
HRQoL	Health-Related Quality of Life – z zdravjem povezana kakovost življenja
ICER	Incremental Cost-Effectiveness Ratio – razmerje med prirastnimi stroški in učinki
ITT	Intention-to-Treat – z namenom zdraviti
JAKZ	Javna agencija za kakovost v zdravstvu
JCA	Joint Clinical Assessment – skupna klinična ocena po Uredbi EU/2021/2282
MA	Marketing Authorisation - dovoljenje za promet
MAIC	Matching-Adjusted Indirect Comparisons - metoda posredne primerjave učinkovitosti dveh zdravstvenih tehnologij, kadar ne obstaja neposredna randomizirana primerjava

MCA	Multi-Criteria Analysis – multikriterijska analiza
MCDA	Multi-Criteria Decision Analysis – multiparametrična ali multikriterijska analiza
PartSA	Partitioned Survival Analysis - metoda modeliranja, kjer se populacija modelira v več ne prekrivajočih se zdravstvenih stanjih (npr. »progresije prosta«, »progresija bolezni«, »smrt«), pri čemer se preživetje v vsakem stanju izračuna neposredno iz krivulj preživetja
PICO	Patient Intervention Comparator Outcome frame for scoping – okvir za klinično vrednotenje
PSA	Probabilistic Sensitivity Analysis – verjetnostna analiza občutljivosti
RCT	Randomized Controlled Trial - randomizirana nadzorovana študija
SF-6D	Metoda dimenzije kakovosti življenja z vprašalnikom v 6 dimenzijah za izračun QALY
STC	Simulated Treatment Comparisons – simulirana primerjava zdravljenja
SURS	Statistični urad Republike Slovenije
QALY	Quality-Adjusted Life Year – leto zdravstveno kakovostnega življenja
ZS	Zdravstveni svet
ZZKZ	Zakon o zagotavljanju kakovosti v zdravstvu
ZZZS	Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije

# O metodološkem priročniku

**Metodološki priročnik za neklinični del vrednotenja zdravstvenih tehnologij** Javne agencije za kakovost v zdravstvu (JAKZ) podaja temelje za pripravo vlog za neklinični del vrednotenja novih in obstoječih zdravstvenih tehnologij. Namenjen je predvsem razvijalcem zdravstvenih tehnologij, podjetjem ali zastopnikom, ki tržijo zdravstvene tehnologije v Sloveniji, pa tudi bolnišnicam in drugim zdravstvenim ustanovam ter njihovemu vodstvu. Pomaga pri pripravi vlog, kadar se zaprosi za financiranje iz zdravstvenega zavarovanja pri Zavodu za zdravstveno zavarovanje Slovenije (ZZZS) ali neposredno iz proračuna. Priročnik je tudi pomemben dokument za Zdravstveni svet (ZS) - svetovalno telo pri Ministrstvu za zdravje, strokovne komisije in druge deležnike s področja zdravstva in vrednotenja zdravstvenih tehnologij, ter zagotavlja vpogled v metodološke premisleke za vse zainteresirane strani.

Priročnik opisuje metodologijo za pripravo vlog za neklinični del vrednotenja zdravstvenih tehnologij, s poudarkom na metodah, ki omogočajo obravnavo različnih kompleksnosti ocenjevanja. V vsakem primeru predlagatelj uporabi samo tiste metode, ki so relevantne za njegov specifični primer. Priročnik metodologijo za neklinični del vrednotenja opisuje v sedmih poglavjih, ki so pomembna za celostno in kakovostno pripravo dokumentacije za vlogo vrednotenja in ocene vrednotenja - priporočila. Za pojasnila si uporabniki lahko ogledajo tudi Zakon o zagotavljanju kakovosti v zdravstvu (ZZKZ) in njegov izvedbeni akt Pravilnik za vrednotenje zdravstvenih tehnologij v Sloveniji, ki podaja merila in kriterije za pripravo vloge za vrednotenje zdravstvene tehnologije. [1,2]

Ta metodološki priročnik temelji na smernicah in metodoloških okvirih nekaterih ustanov za vrednotenje zdravstvenih tehnologij držav članic Evropske unije, ter vključuje tiste prakse, ki so po presoji pomembne za učinkovito vrednotenje zdravstvenih tehnologij v Sloveniji.

**Priporočilo uporabniku** pri pripravi vloge za neklinični del vrednotenja ima sicer poudarek na stroškovnih in ekonomskih dokazih, vključuje pa opis tudi drugih pomembnih nekliničnih elementov vrednotenja, kot so etični, družbeni, pravni, organizacijski vidik in pravičnost. Prav slednji je pomemben pri obravnavi oseb z različnimi značilnostmi in tako podpira enakost obravnave in dostopa do zdravljenja. Priporočila, predstavljena v tem dokumentu, tako zajemajo celovit pristop k pripravi vloge za vrednotenje nekliničnega dela.

## 1. Stroškovno in ekonomsko vrednotenje

### 1.1. Primerjalniki

Ekonomska ocena mora novo ali obstoječo tehnologijo primerjati z vsemi drugimi zdravstvenimi možnostmi ali intervencijami, ki so pomembne za določeno bolezen ali klinično stanje. To opredeljuje obseg klinične ocene po nacionalnih smernicah zdravljenja in/ali skupnem kliničnem vrednotenju na nivoju Evropske unije (JCA), skladno z Uredbo 2021/2282/EU in njenimi akti.[3]

### 1.2. Populacija in podskupine

Ekonomska ocena mora obravnavati novo ali obstoječo tehnologijo v celotni ciljni populaciji ter v ustreznih podskupinah, kot je opisano v nacionalnih smernicah zdravljenja ali skupnem kliničnem vrednotenju na nivoju Evropske unije. Če nacionalne smernice niso na voljo, se lahko upošteva privzeta klinična praksa oziroma sklicevanje, da opisana klinična praksa sledi mednarodnim smernicam in smernicam zdravljenja vključenih v skupnem kliničnem vrednotenju.

**1.3. Ocena učinka zdravstvene obravnave**

Ekonomska ocena mora temeljiti na dokazih o učinkovitosti, ki so opisani v kliničnem delu vrednotenja oziroma v skupnem kliničnem vrednotenju na ravni Evropske unije. Vendar pa lahko obstajajo dodatne metodološke in dokazne zahteve za oceno ekonomske vrednosti zdravstvene tehnologije, zlasti v primerih, ko skupna klinična ocena ni bila izvedena ali ko nacionalna klinična praksa znatno odstopa od prakse, opredeljene v skupni klinični presoji.

**1.4. Časovni horizont**

Časovno obdobje, uporabljeno v ekonomski presoji oziroma oceni, mora biti dovolj dolgo, da zajema vse pomembne razlike v stroških in posledicah vseh tehnologij, ki se primerjajo.

**1.5. Analitične tehnike**

Priporočena je študija stroškovne učinkovitosti (CEA), in komplementarno analiza stroškovne uporabnosti (CUA), pri čemer naj bo ključni vidik kakovostno preživeto leto življenja (QALY) in rezultat podan kot inkrementalno razmerje (ICER) in sicer dodatni strošek za dodatno enoto doseženega izida, in strošek na QALY. Kot rezultat se lahko poda tudi strošek za izgubo zdravja zaradi bolezni ali invalidnosti (DALY). Za digitalne intervencije se vse bolj priporočata analiza stroškov in dobrobiti (CBA), pa tudi analiza stroškovnih posledic CCA, ki se tudi lahko pripravi z upoštevanjem prirastnih stroškov in učinkov), ter MCA ali MCDA.

**1.6. Perspektiva**

Perspektiva ali vidik analize stroškov mora biti usmerjen na nacionalno zdravstveno storitev oziroma predstavljati vidik zdravstvene zavarovalnice kot plačnika.

Perspektiva posledic pa mora upoštevati vse učinke na zdravje, ki se nanašajo na trenutne paciente za osnovo za plačnika. Dopusčeno pa je tudi vrednotenje družbenega vidika oziroma širših učinkov.

**1.7. Identifikacija, merjenje in vrednotenje učinkov**

Potrebno je identificirati vse zdravstvene vire, pomembne za analizo. Podrobne informacije o porabljenih sredstvih zdravstvenega varstva (merjeno v fizičnih enotah) in načinih njihovega vrednotenja (cene na enoto ali stroški za storitev) morajo biti poročani ločeno.

**1.8. Merjenje in vrednotenje učinkov na zdravje**

EQ-5D-5L je najbolj primerna metoda za ocenjevanje kakovosti življenja, povezanega z zdravjem.

**1.9. Metode načrtovanja analize in modeliranja**

Predložen mora biti opis kako ekonomski model odraža naravni potek bolezni in vpliv zdravljenja na bolezen, zdravstvene rezultate in zdravstvene stroške. Izbira pristopa modeliranja mora biti vedno ustrezno utemeljena. Če je mogoče in smiselno uporabiti različne pristope, je priporočljivo izvesti najpreprostejši pristop (načelo varčnosti).

**1.10. Dokazi ali predpostavke v zvezi z drugimi parametri modela**

Dokazi, ki se nanašajo na parametre in predpostavke modela, morajo biti opredeljeni z uporabo sistematičnega in jasnega postopka. Kakovost in ustreznost vsakega vira je treba skrbno oceniti v kontekstu zdravstvene oskrbe.

**1.11. Podatki strokovnjakov**

Ko ni empiričnih dokazov o parametru, ki nas zanima, ali o njegovi reprezentativnosti v okviru ciljne populacije, so lahko mnenja strokovnjakov uporabna kot podpora.

- 1.12. Kvantitativne in kvalitativne analize primarnih podatkov za podporo modeliranja**  
Statistične analize, ki so bile izvedene za poročanje parametrov modela, ki niso bili v celoti objavljeni v recenzirani literaturi, morajo biti dokumentirane v statistični prilogi.
  - 1.13. Negotovost odločitev in ugotavljanje potreb po nadaljnjih dokazih**  
Parametrizirane in neparametrizirane negotovosti morajo biti sistematično ocenjene in eksplicitno označene. To je treba izvesti z uporabo analize občutljivosti in analize scenarijev.
  - 1.14. Validacija**  
Validacija mora biti usmerjena na vse elemente razvoja modela. Poudariti je treba prenosljivost in posplošljivost modelskih napovedi v slovenskem kontekstu.
  - 1.15. Diskontna stopnja**  
Vse stroške in učinke je treba diskontirati z letno stopnjo (običajno 3,5%).
  - 1.16. Predstavitve rezultatov stroškovne učinkovitosti**  
Vse posege je treba ovrednotiti skupaj s popolno ekonomsko presojo.
  - 1.17. Negotovost in ponovna ocena**  
Rezultati analiz negotovosti bi morali biti povezani s seznamom prioritarnih nalog, katerih cilj je utemeljitev uradnih zahtev za zbiranje dokazov, ki bodo predloženi v fazi ponovne ocene.
  - 1.18. Analiza finančnih vplivov in analiza minimizacije stroškov**  
Analiza finančnih vplivov ali vpliva na proračun plačnika (BIA) mora upoštevati perspektivo nacionalne zdravstvene storitve in vključevati stroške, povezane z vsemi intervencijami in primerjalniki, izbranimi v ekonomskem vrednotenju. Predlagatelj lahko uporabi tudi analizo minimizacije stroškov (CM) kadar je obravnavana zdravstvena tehnologija povsem enakovredna primerjalni in je cilj analize zgolj prikaz prihranka.
- 2. Pravičnost v nekliničnem vrednotenju**  
Poglavje se nanaša na pojme pravičnosti in se lahko obravnava z vidika zdravja in zdravstvenega varstva. Skupna točka večine definicij zdravstvene pravičnosti je, da so določene razlike v zdravju ali zdravstvenem varstvu (ne)pravične. V kontekstu celovitih ekonomskih evalvacij se pravičnost nanaša na presojo pravičnosti razporeditve zdravstvenih izidov in izkušenj v populaciji.
  - 3. Etični vidik**  
Etični vidik se prekriva z vidikom pravičnosti. Pravičnost je lahko razumljena kot del etičnega premisleka, vendar se v HTA pogosto obravnava kot samostojni vidik.
  - 4. Družbeni vidik**  
Družbeni vidiki v vrednotenju zdravstvenih tehnologij se nanašajo na širše posledice uvedbe določene tehnologije na posameznika, skupnost in družbo kot celoto. Družbeni vidiki zajemajo vpliv na kakovost življenja, socialno vključenost, produktivnost, vsakdanje funkcioniranje bolnikov in njihovih svojcev ter spremembe v organizaciji dela, izobraževanja in drugih družbenih sistemov.
  - 5. Pravni vidik**  
Pravni vidik v vrednotenju zdravstvenih tehnologij zajema presojo, ali je uporaba določene tehnologije skladna z obstoječo zakonodajo, regulatornimi zahtevami, strokovnimi smernicami in pravicami pacientov.
  - 6. Organizacijski vidik**  
Z organizacijskega vidika je ključno oceniti, ali so pogoji za uvedbo tehnologije v praksi izpolnjeni in ali bo mogoče zagotavljati učinkovito, varno in trajnostno uporabo v okviru obstoječih zmogljivosti zdravstvenega sistema.
  - 7. Navzkrižje interesa**  
Predlagatelj mora v vlogi predložiti celoten seznam avtorjev in njihovih pripadnosti, seznam sponzorjev ter izjavo o prispevku vsake entitete in avtorja k študiji.

# Kazalo

Povzetek	3
Seznam kratic	4
O metodološkem priročniku	6
Vrednotenje zdravstvenih tehnologij	11
1. Stroškovno in ekonomsko vrednotenje	12
1.1. Primerjalniki	15
1.2. Populacija in podskupine	17
1.3. Ekonomska ocena	19
1.4. Časovni horizont	21
1.5. Analitične tehnike	23
1.6. Vidik	24
1.7. Identifikacija, merjenje in vrednotenje stroškov	26
1.8. Merjenje in vrednotenje učinkov na zdravje	28
1.9. Metode načrtovanja analize in modeliranja	30
1.10. Dokazi in predpostavke v zvezi z drugimi parametri modela	33
1.11. Podatki strokovnjakov	35
1.12. Kvantitativne analize primarnih podatkov za podporo modeliranja	37
1.13. Negotovost odločitev in ugotavljanje potreb po nadaljnjih dokazih	40
1.14. Validacije	45
1.15. Diskontna stopnja	47

1.16. Predstavitev rezultatov stroškovne učinkovitosti	48
1.17. Negotovost in ponovna ocena	50
1.18. Analiza finančnih vplivov in analiza minimizacije stroškov	52
2. Pravičnost v nekliničnem vrednotenju	55
3. Etični vidik	57
4. Družbeni vidik	59
5. Pravni vidik	60
6. Organizacijski vidik	61
7. Navzkrižje interesa	62
Objava in dostopnost	63
Vključevanje v odločanje	64
Krepitev zmogljivosti	65
Koristne povezave	66
O avtoricah	67
Viri in literatura	68
Priloge	71

# Vrednotenje zdravstvenih tehnologij

---

Vrednotenje zdravstvenih tehnologij je z znanstvenimi dokazi podprt postopek, s katerim lahko pristojni organi določijo relativno učinkovitost novih ali obstoječih zdravstvenih tehnologij. Osredotoča se predvsem na dodano vrednost posamezne zdravstvene tehnologije v primerjavi z drugimi novimi ali obstoječimi zdravstvenimi tehnologijami.[3]

---

Vrednotenje zdravstvenih tehnologij lahko, odvisno od sistema zdravstvenega varstva, zajema tako klinične kot neklinične vidike posamezne zdravstvene tehnologije. V okviru skupnih ukrepov na področju vrednotenja zdravstvenih tehnologij, ki jih sofinancira Evropska unija (skupni ukrepi mreže EUnetHTA, ki je bila osnova za skupno klinično vrednotenje in posvetovanje), je bilo opredeljenih devet področij, na katerih se vrednotijo zdravstvene tehnologije. Od teh devetih področij so štiri klinična, pet pa je nekliničnih. Štiri klinična področja vrednotenja se nanašajo na opredelitev zdravstvenega problema in obstoječo zdravstveno tehnologijo, pregled tehničnih lastnosti vrednotene zdravstvene tehnologije, njeno relativno varnost in njeno relativno klinično učinkovitost. Pet nekliničnih področij vrednotenja se nanaša na stroškovno in ekonomsko oceno zdravstvene tehnologije ter njene etične, organizacijske, socialne in pravne vidike. Ta dokument se osredotoča na neklinični del vrednotenja.

Vrednotenje zdravstvenih tehnologij lahko izboljša znanstvene dokaze, ki se uporabljajo pri sprejemanju kliničnih odločitev in dostopu pacientov do zdravstvenih tehnologij, tudi kadar zdravstvena tehnologija postane zastarela. Rezultat vrednotenja zdravstvenih tehnologij prispeva k sprejemanju odločitev o razdeljevanju proračunskih sredstev na področju zdravja, na primer v povezavi z določitvijo cen ali stopenj povračil za zdravstvene tehnologije. Vrednotenje zdravstvenih tehnologij tako lahko državam članicam pomaga pri oblikovanju in ohranjanju vzdržnih sistemov zdravstvenega varstva ter spodbujanju inovacij, ki zagotavljajo boljše izide za paciente.

# 1. Stroškovno in ekonomsko vrednotenje

Metodološka priporočila opisana v tem poglavju so namenjena usmerjanju priprave analize za neklinični del vrednotenja, natančneje stroškovnim in ekonomskim dokazom, ki jih predloži vlagatelj. Pri ocenjevanju dokazov se upošteva njihova ustreznost, obseg in kakovost, da bi identificirali rezultate stroškovne in ekonomske upravičenosti, ki so veljavni in najbolj pomembni za podporo odločanju in odločitvi. Za določitev stroškovne in ekonomske vrednosti je ključno primerjati učinke za zdravje, ki izhajajo iz nove tehnologije, z dodatnimi stroški ali prihranki, ki jo le-ta prinese za javni zdravstveni sistem [4-6].

Ker se okoliščine, ki vplivajo predvsem na stroškovno in ekonomsko vrednost lahko s časom spreminjajo (npr. znižanje cen, inflacija), ta priročnik obravnava vrednotenje kot dinamičen proces. Tako ne zajema le začetne ocene, ampak tudi morebitne ponovne ocene v prihodnosti. Takšen pristop spodbuja tudi razvoj novih dokazov, ki bi lahko zmanjšali negotovost v rezultatih. Zato je pomembno, da se negotovost v vrednotenju jasno prepozna in upošteva. Vse razpoložljive dokaze je treba oceniti z vidika preostale negotovosti – ne le glede klinične učinkovitosti, ampak tudi ekonomske učinkovitosti in finančnega vpliva. Na ta način lahko določimo ključna odprta vprašanja, ki jih je treba še razjasniti.

1. **Namen:** Metodološka priporočila jasno opredeljujejo načela in metode za pripravo dokazov o stroškovni in ekonomski vrednosti zdravstvenih tehnologij, ki podpirajo odločanje pri povračilu ali financiranju stroškov.
  - 1.1. **Komu so priporočila namenjena:** Priporočila, opisana v tem dokumentu, so namenjena vsem, ki pripravljajo dokaze za predložitev na Javno agencijo za kakovost v zdravstvu Slovenije, kot tudi neodvisnim strokovnjakom, ki ocenjujejo predložene dokaze.
  - 1.2. **Ključni poudarki pri vrednotenju:** Pri presoji dokazov je treba oceniti njihovo ustreznost, obseg in kakovost ter določiti tiste rezultate, ki so za odločanje najbolj pomembni in zanesljivi. Pomembno je prepoznati, da se lahko pogoji za ocenjevanje s časom spremenijo (npr. spremembe cen zdravstvenih tehnologij, pojav novih primerjalnikov ali dostopnost novih dokazov), kar pomeni, da se lahko spremeni tudi obseg stroškovne in ekonomske vrednosti. Zato mora biti postopek vrednotenja dinamičen in mora obsegati ne samo prvo oceno, temveč tudi morebitna ponovna pogajanja o pogojih financiranja (ponovna ocena).
    - 1.2.1. **O pomenu negotovosti:** Negotovost pogosto izhaja iz omejitev podatkov v analizah, na katerih temelji odločitev. Lahko pa je povezana tudi z modelnimi predpostavkami, slabo kakovostjo ali nereprezentativnostjo dokazov (ločitev med negotovostjo, variabilnostjo in heterogenostjo). Takšna negotovost lahko vpliva na pravilnost odločitve in s tem na zdravje pacientov. Zato je ključno, da v primerih pomembne negotovosti spodbudimo dodatne raziskave, ki bi zmanjšale to negotovost in omogočile pravočasno ponovno oceno (to bo podrobneje obravnavano v podpoglavju 1.13.).

**1.2.2. Negotovost v zunanji veljavnosti:** Če obstaja dvom o prenosljivosti dokazov v slovenski zdravstveni sistem, je treba dodatno preveriti učinke in stroške tehnologije v slovenskem kontekstu, zlasti ob morebitni ponovni oceni.

**1.3. Viri negotovosti skozi celoten proces:** V vseh fazah (tudi pri ponovni oceni) je treba prepoznati ključne vire negotovosti, ki lahko vplivajo na odločitev. Če je smiselno, je treba razmisliti o izvedbi dodatnih študij za odpravo teh negotovosti. Vendar se je treba zavedati, da po vpeljavi tehnologije v prakso izvedba novih randomiziranih kliničnih študij morda ne bo več mogoča. Zato je pomembno oceniti tudi izvedljivost načrtovanih raziskav (to bo podrobneje obravnavano v podpoglavju 1.13.).

**1.4. Povezava med negotovostjo in ceno:** Raven negotovosti je odvisna od cene ocenjevane tehnologije. Največja je pri ceni, kjer tehnologija postane ravno še stroškovno učinkovita. Znižanje cene zmanjšuje negotovost, v nekaterih primerih pa lahko pomeni, da dodatne raziskave niso več potrebne.

**2. Cilj vrednotenja:** Cilj procesa je prepoznati pričakovane zdravstvene učinke in stroške nove tehnologije v primerjavi z obstoječimi možnostmi ter jasno opredeliti negotovosti in njihove vire.

**3. Odločanje na podlagi tehtanja učinkov in stroškov:** Odločitev temelji na tehtanju zdravstvenih koristi nove tehnologije proti dodatnim stroškom za javni zdravstveni sistem.

**3.1. Pragovi stroškovne učinkovitosti:** Za podporo pogajanjem mora predlagatelj v analizah upoštevati oportunitetne stroške ter izračunati inkrementalno razmerje stroškovne učinkovitosti (ICER) za pragove med 10.000 EUR in 100.000 EUR na pridobljeno kakovosti prilagojeno leto življenja (QALY). Za določene situacije oziroma zdravstvene tehnologije se lahko na osnovi nekaterih parametrov prag prilagodi (glejte Pravilnik o vrednotenju zdravstvenih tehnologij).

**3.2. Določitev cene v oceni:** Predlagatelj v vlogi za vrednotenje določi ceno tehnologije, vendar je končna cena predmet pogajanj s plačnikom. Zato je priporočljivo, da vrednotenje vsebuje tudi izračun cene EJP (Economically Justified Price), pri kateri tehnologija postane stroškovno učinkovita glede na določene pragove.

**3.3. Multiparametrično vrednotenje (MCDA):** Multiparametrično oziroma multi kriterijsko vrednotenje je pristop, ki se pri vrednotenju zdravstvenih tehnologij uporablja za upoštevanje več različnih kriterijev hkrati. Namesto, da bi se odločali samo na podlagi enega vidika, kot je na primer stroškovna učinkovitost, ta pristop vključuje tudi druge pomembne dejavnike, kot so klinična učinkovitost, varnost, kakovost življenja pacientov, družbeni in etični vidiki, dostopnost tehnologije ter njen vpliv na zdravstveni sistem in družbo. Vse pogosteje se upošteva tudi vidik pravičnosti.

Takšno vrednotenje omogoča celostno presojo, saj so zdravstvene tehnologije pogosto kompleksne in ni smiselno, da bi se odločali le na podlagi enega kriterija. Z uporabo multikriterijskega pristopa odločevalcem omogočamo bolj informirane in transparentne odločitve, saj se lahko kriteriji tehtajo glede na njihove prioritete in specifičen kontekst. Prav tako ta pristop podpira strukturirano odločanje, kar je še posebej pomembno pri kompleksnih odločitvah glede financiranja in uvajanja novih tehnologij. Poleg tega multiparametrično vrednotenje spodbuja pravičnost, saj upošteva širši nabor dejavnikov, kar lahko pomaga zmanjšati neenakosti in bolje nasloviti različne potrebe pacientov. [7,8]

**4. Stroškovni in drugi elementi nekliničnega dela vrednotenja** temeljijo na kliničnem delu vrednotenja, ki je zasnovan v skladu z okvirom PICO (Patient, Intervention, Comparator, Outcome). Klinični del vrednotenja določa osnovne parametre – primerjalnike, populacijo in izide zdravljenja – na katerih temelji priprava nekliničnega dela. Klinični del vrednotenja je predvidoma pripravljen v okviru skupne klinične presoje

(Joint Clinical Assessment – JCA); v primeru, da takšna presoja ni na voljo, klinični del pripravi vlagatelj sam.

# 1.1. Primerjalniki

Stroškovni in ekonomski del vrednotenja mora novo ali obstoječo tehnologijo primerjati z vsemi relevantnimi možnostmi zdravstvene oskrbe za obravnavano bolezen ali klinično stanje, kot to določa obseg skupne klinične ocene (JCA) in/ali priporočajo nacionalne ali privzete klinične smernice. Med relevantne primerjalnike sodijo vse terapevtske alternative, ki so v Sloveniji na voljo, vključno z:

- različnimi zaporedji zdravljenj (terapevtske sekvence),
- možnostjo brez aktivnega zdravljenja,
- alternativnimi načini zdravljenja ter
- različnimi pravili za začetek ali prekinitvev uporabe tehnologije.

Če je najučinkovitejša alternativa jasno opredeljena, zadostuje primerjava le z njo.

1. Izbor **primerjalnikov** poteka že v fazi določanja obsega v okviru skupne klinične presoje in ocene – torej v kliničnem delu vrednotenja (predlagateljevem, če zdravstvena tehnologija nima opravljene JCA). V tej fazi je treba vsebinsko opredeliti in zajeti vse potencialno relevantne primerjalnike. Zdravila ali storitve, uporabljene "off-label", se ne smejo uporabiti kot primerjalnik v referenčni analizi, razen če obstajajo dokazi o njihovi klinični varnosti in učinkovitosti. Izbira primerjalnika ali primerjalnikov mora biti vedno utemeljena. Indirektne primerjave so dovoljene le pod določenimi pogoji. Utemeljiti je treba odločitev za indirektno primerjavo med vrednoteno tehnologijo in primerjalnikom, skupaj z omejitvami take primerjave. Zdravstveno tehnologijo (intervencijo) je treba primerjati z alternativnim posegom z dokazano učinkovitostjo (v randomiziranih kliničnih preskušanjih (RCT), ki je klinično priporočen za indikacijo in ciljno populacijo. Primerjava je lahko z medicinskim ali nemedicinskim zdravljenjem, najboljšo podporno oskrbo, opazovanjem ali ničemer (doing nothing). Pomembno je poudariti, da pristop »doing nothing« običajno ni povezan z nič stroški ali učinki. Dokazi ne smejo biti omejeni samo na intervencije, ki jih podpira razvijalec zdravstvene tehnologije, ampak morajo vključevati tudi alternativne možnosti zdravljenja, raziskane (v RCT, če obstajajo) s strani npr. neodvisnih vladnih institucij ali akademikov oziroma kot so bile opredeljene v obsegu ocene za skupno klinično presojo zdravstvene tehnologije. Da bi se izognili lažno izboljšani stroškovni učinkovitosti intervencije z njeno primerjavo z ne-stroškovno učinkovitim zdravljenjem, je treba vse primerjave in izračune ICER izvesti na EF (efficiency frontier) meji učinkovitosti.
2. Strokovno inkrementalna analiza je primerjalna analiza, ki ugotavlja dodatne stroške in učinke nove ali obstoječe tehnologije v primerjavi z alternativami. Če primerjalnikov ne izberemo dovolj široko, lahko spregledamo najučinkovitejšo možnost.
3. Med primerjalnike je treba vključiti vse možnosti, ki so na voljo za obvladovanje bolezni v Sloveniji – tudi tiste, ki so manj učinkovite od nove tehnologije. Primerjava ne pomeni, da potrjujemo njihovo učinkovitost.
4. Standard oskrbe lahko vključuje več različnih tehnologij ali intervencij. Vsako od njih je treba oceniti ločeno v popolni inkrementalni analizi, namesto da bi jih združevali v en skupen primerjalnik.

5. Če je najboljša alternativa že znana, lahko primerjavo opravimo le z njo (npr. tista v skupni klinični presoji). V tem primeru je treba jasno navesti, po katerem merilu se meri učinkovitost, ter na kratko predstaviti rezultat primerjave.
6. Združevanje primerjalnikov (npr. povprečenje več tehnologij) ni priporočljivo, saj takšna analiza ne bo pokazala stroškovne učinkovitosti najučinkovitejše možnosti.
7. Vključiti je treba vse registrirane tehnologije za ciljno populacijo in podskupine, pa tudi tiste, ki sicer niso registrirane za določen namen, a se pogosto uporabljajo v praksi (off-label uporaba z dokazano učinkovitostjo in varnostjo).
8. Možnosti neaktivnega zdravljenja (npr. opazovanje ali najboljša podporna oskrba) so prav tako pomemben primerjalnik. Podporna oskrba izboljšuje ali ohranja kakovost življenja brez zdravljenja bolezni. Opazovanje pomeni spremljanje stanja do potrebe po posegu.
9. Sekvenciranje zdravljenja pomeni, da se tehnologija uporabi šele, ko predhodno zdravljenje odpove. To je pomembno predvsem pri kroničnih boleznih (npr. diabetes, artritis, onkologija), kjer se zdravljenje sčasoma stopnjuje ali spreminja zaradi stranskih učinkov ali neučinkovitosti. Modeliranje sekvenc omogoča oceno dolgoročnih učinkov in določa v kateri fazi zdravljenja je nova tehnologija najbolj smiselna.
10. Pravila za začetek in prekinitev zdravljenja določajo, kdaj je uporaba tehnologije smiselna pri posameznem bolniku. Na primer: zdravljenje se nadaljuje samo pri tistih, ki nanj dobro odreagirajo, ali se začasno prekine v obdobju izboljšanja in nadaljuje ob poslabšanju ali obratno, odvisno od bolezni. Takšna pravila lahko pomembno izboljšajo stroškovno učinkovitost in jih je treba vključiti v analizo, če so skladna s kliničnimi smernicami.

## 1.2. Populacija in podskupine

Stroškovni in ekonomski del vrednotenja mora oceniti novo tehnologijo v celotni ciljni populaciji in v ustreznih podskupinah, kot je opredeljeno v skupni klinični oceni ali v nacionalnih, privzetih kliničnih smernicah zdravljenja, če obstajajo.

Analize podskupin je treba izvesti kadar obstajajo dokazi o heterogenosti v ciljni populaciji, ki lahko vplivajo na stroškovno učinkovitost. Dodatne podskupine se lahko upoštevajo v kontekstu stroškovne, ekonomske ocene pod pogojem, da so ustrezno utemeljene. Heterogenost se lahko nanaša na razlike v učinkovitosti nove tehnologije, razlike v njenih stroških, osnovnem tveganju za dogodke ali napredovanje bolezni ter druge parametre modela, ki vplivajo na stroške ali zdravstvene koristi nove tehnologije v primerjavi z njenimi primerjalniki.

1. Pri oceni novih tehnologij ciljna populacija zajema populacijo, za katero se zahteva financiranje iz javnega zdravstvenega zavarovanja, tj. ciljna populacija mora odražati skupino posameznikov, za katere je predvidena raba nove tehnologije. Ciljna populacija, na katero se nanašata stroškovna in ekonomska ocena, mora biti usklajena s populacijo, opredeljeno v skupni klinični oceni ali kliničnem delu vloge, če skupna klinična ocena ni na voljo. Če so na voljo epidemiološki podatki za Slovenijo, jih je treba predstaviti za celotno ciljno populacijo in za relevantne podskupine. Ciljna populacija, opisana v ekonomski dokumentaciji, mora biti skladna s ciljno populacijo, določeno za rutinsko uporabo intervencije. Definicija ciljne populacije za rutinsko uporabo ni nujno enaka populaciji, vključeni v klinične študije, kjer so merila za vključitev pogosto zelo stroga in ne ustrezajo rutinski klinični praksi (npr. študije faze I, II ali III). To lahko pomeni, da je dejanska ciljna populacija večja od populacije v kliničnih preskušanjih. Možno pa je tudi obratno, da je dejanska ciljna populacija manjša, na primer, če je zdravljenje stroškovno učinkovito le v določenih podskupinah pacientov. Ekonomska ocena mora oceniti novo tehnologijo v ciljni populaciji in vseh relevantnih podskupinah, za katere obstaja dodana terapevtska vrednost.
2. Bolniki v ciljni populaciji se lahko razlikujejo po značilnostih, ki vplivajo na zdravstvene koristi ali skupne stroške tehnologije. Če so te razlike znane že ob odločitvi o uporabi tehnologije, jih lahko uporabimo za oblikovanje podskupin pacientov.
3. Če je nova tehnologija stroškovno učinkovita le v določenih podskupinah, njena uporaba v celotni ciljni populaciji lahko pomeni neto izgubo zdravstvenih koristi. Analiza podskupin omogoča, da je tehnologija dostopna le tistim bolnikom, pri katerih je stroškovno smiselna.
4. Analize podskupin je treba izvesti kadar obstajajo dokazi o heterogenosti v ciljni populaciji, ki lahko vplivajo na stroškovno učinkovitost. Tako se lahko dodatne podskupine upoštevajo v kontekstu stroškovne in ekonomske ocene pod pogojem, da so ustrezno utemeljene. Heterogenost se lahko nanaša na razlike v učinkovitosti nove tehnologije (tj. sprememba učinka zdravljenja), razlike v njenih stroških, osnovnem tveganju za dogodke ali napredovanje bolezni ter druge parametre modela. Razlike, ugotovljene v katerem koli od teh parametrov, predstavljajo veljavne razloge za analizo podskupin, saj bo stroškovna učinkovitost na to vplivala.

5. Heterogenost je pogosto težko prepoznati, saj večina študij ni načrtovana za ugotavljanje teh razlik ali ne omogoča dokončnih zaključkov. Zato mora biti vsaka podskupina utemeljena z empiričnimi dokazi in podprta z močno klinično ali ekonomsko utemeljitvijo.
6. Pri analizi stroškovne učinkovitosti je treba upoštevati tudi morebitne praktične ali procesne posledice razvrščanja bolnikov v podskupine, kot je na primer uporaba dodatnega diagnostičnega testa.
7. Čeprav je analiza podskupin priporočljiva, je treba njihovo opredelitev izvajati previdno.
  - 7.1. Podskupine, opredeljene na podlagi spremembe učinka zdravljenja, morajo biti določene že v fazi načrtovanja (v sklopu določanja obsega), njihova ustreznost pa preverjena v klinični oceni. V teh primerih analiza stroškovne učinkovitosti uporabi specifičen relativni učinek zdravljenja za posamezno podskupino.
  - 7.2. Podskupine, ki niso opredeljene na podlagi spremembe učinka zdravljenja, so lahko pomembne za ekonomsko oceno, če razlike med njimi vplivajo na stroškovno učinkovitost – tudi če ne vplivajo na relativno učinkovitost zdravljenja. Na primer, začetno tveganje, stroški zdravljenja ali kakovost življenja (HRQoL) se lahko razlikujejo med podskupinami in vplivajo na rezultate. Za ovrednotenje teh razlik so potrebni klinični argumenti, podprti z ustreznimi in robustnimi dokazi. Če podskupine niso bile ocenjene in sprejete v klinični oceni, je treba predpostaviti, da je relativni učinek zdravljenja enak kot v celotni populaciji.
  - 7.3. Če dovoljenje za trženje (MA) velja samo za podskupino v okviru regulatorne študije, je treba upoštevati učinek zdravljenja za to podskupino. Poleg tega je treba izvesti občutljivostno analizo, ki upošteva učinek zdravljenja za celotno populacijo.
8. Rezultati analize podskupin morajo biti poročani ločeno za vsako podskupino – tudi za tiste, pri katerih tehnologija ni stroškovno učinkovita.

## 1.3. Ekonomska ocena

Ekonomska ocena mora temeljiti na oceni vseh dokazov o učinkovitosti, ki so vključeni v klinična priporočila oziroma mednarodne ali nacionalne smernice zdravljenja, če obstajajo, in hkrati skladna z obsegom ocenjevanja za skupno klinično presojo oziroma kliničnem delu predlagatelja. Kljub temu pa so pri ekonomski oceni pogosto potrebne dodatne metodološke prilagoditve in dodatni viri dokazov.

Če se dokazi, uporabljeni v ekonomski oceni, razlikujejo od tistih v skupni klinični oceni, je treba te razlike jasno in ustrezno utemeljiti.

Kadar so na voljo, je treba za oceno in kvantifikacijo učinkovitosti posegov uporabiti dokaze iz randomiziranih kliničnih študij (RCT) ali skupne klinične ocene. Uporaba nerandomiziranih študij je dovoljena v naslednjih primerih:

- za scenarijske analize, kadar so študije izvedene v slovenskem okolju, tudi če obstajajo RCT;
- za referenčni primer, če ni na voljo dokazov iz RCT, pri čemer je obvezna občutljivostna analiza, ki predvidi tudi možnost, da tehnologija nima učinka;
- za ekstrapolacijo učinkov zdravljenja po zaključku spremljanja v RCT, ob podpori občutljivostne analize z alternativnimi predpostavkami o trajanju učinka;
- za dopolnjevanje informacij v ločenih omrežjih dokazov.

Prednost imajo nerandomizirane študije, ki so bile izvedene v Sloveniji.

Za kvantitativno združevanje dokazov o učinkovitosti je treba uporabiti ustrezne metode, kot sta klasična ali omrežna meta-analiza. Pri tem je nujna ocena kakovosti vključenih študij ter presoja heterogenosti med rezultati posameznih raziskav.

1. Ta del zajema **kvantifikacijo učinkovitosti** primerjalnikov, alternativnih posegov v ekonomskem modelu, vključno z oceno negotovosti teh vrednosti (npr. izraženo s standardno napako ali intervalom zaupanja).
2. Pri tem je treba upoštevati načela in metodologije iz klinične ocene. Vendar pa so lahko za natančno oceno učinka zdravljenja v ekonomskem modelu potrebne dodatne metode ali viri dokazov.
3. Pri oceni učinkovitosti je treba upoštevati vse relevantne dokaze, prednostno tiste iz randomiziranih kliničnih študij (RCT). Uporaba nerandomiziranih študij je dovoljena v naslednjih primerih:
  - za scenarijske analize, kadar so nerandomizirane študije izvedene v slovenskem kontekstu, tudi če obstajajo RCT
  - za referenčni primer, če ni RCT, obvezno skupaj z občutljivostno analizo, ki preizkusi tudi možnost, da nova tehnologija nima učinka
  - kot podlaga za časovno ekstrapolacijo učinka zdravljenja po zaključku spremljanja v RCT, ob podpori občutljivostne analize z alternativnimi predpostavkami o trajanju učinka.
4. Vse uporabljene dokaze je treba kritično oceniti. Treba je jasno opisati omejitve dokazov in pojasniti, kako so bile te omejitve obravnavane ter kakšen vpliv imajo na negotovost rezultatov.

5. Če se ocena učinkovitosti opira na vmesne (nadomestne) izide, je treba jasno utemeljiti njihovo povezavo s končnimi izidi v modelu, v skladu s priporočili (glej podpoglavje 1.9.).
6. Če je na voljo več virov podatkov, jih je treba po možnosti združiti z ustreznimi metodami, kot sta meta-analiza ali omrežna meta-analiza.
7. Veljavnost rezultatov sinteze je treba ovrednotiti glede na kakovost posameznih vključenih študij in tveganje pristranskosti objav.
8. Če so na voljo le randomizirane študije, a obstajata vsaj dve ločeni skupini podatkov (ločeni omrežji), se lahko uporabijo naslednji pristopi za povezovanje podatkov (po prednostnem vrstnem redu):
  - širitev omrežja za vključitev posrednih povezav druge ali tretje stopnje
  - širitev dokazne baze z vključitvijo drugih populacij (npr. podatki o odraslih za oceno zdravljenja otrok)
  - uvedba predpostavk o učinkih zdravljenja (npr. enakovrednost ali zamenljivost)
  - uporaba prilagojenih metod za posredno primerjavo, kot sta MAIC (Matching-Adjusted Indirect Comparison) ali STC (Simulated Treatment Comparison), opazovalnih podatkov ali strokovnih mnenj za zapolnitev manjkajočih podatkov o relativnem učinku.

Rezultate takšnih analiz je treba interpretirati previdno.

9. Če med dokazi o učinkovitosti obstajajo enoročne opazovalne študije, se lahko uporabijo prilagojene metode za posredno primerjavo (MAIC ali STC), vendar morajo biti utemeljitve jasne, metodologija ustrezna, rezultati pa interpretirani previdno.

## 1.4. Časovni horizont

Časovni horizont mora biti dovolj dolg, da zajame vse pomembne razlike v stroških in učinkih vseh primerjanih tehnologij. Uporabiti je treba enak časovni horizont za oceno stroškov in posledic. Krajši časovni horizont je lahko upravičen, kadar se večina stroškov in učinkov pojavi v kratkem obdobju, vendar mora biti takšna odločitev jasno utemeljena.

1. Primerno časovno obdobje za ekonomsko oceno je odvisno od trajanja vpliva ocenjevane intervencije na ustrezne stroške in izide v primerjavi s primerjalno intervencijo. Časovno obdobje ekonomske ocene mora ustrezati obdobju, v katerem pričakujemo glavne razlike v stroških in zdravstvenih posledicah med obravnavano intervencijo in primerjalnikom. Pri tem so mišljene tako predvidene kot tudi neželene posledice (npr. neželeni stranski učinki). Pri zdravljenju kroničnih bolezni ali akutnih bolezni z dolgoročnimi posledicami ima poseg običajno učinke skozi celotno življenjsko obdobje pacienta. V takih primerih je treba v ekonomski oceni uporabiti časovno obdobje vseživljenjske dobe. Vendar pa je tudi pri kroničnih boleznih mogoče, da ima ocenjevana intervencija časovno omejen učinek v primerjavi s primerjalno terapijo. Na primer, nova perioperativna intervencija lahko zmanjša stranske učinke in izboljša kakovost življenja v prvih dveh mesecih po operaciji, nato pa se tveganje za dogodke in kakovost življenja izenači s primerjalnikom. V takem primeru je dovolj, da se ekonomska ocena osredotoči le na prvih nekaj mesecev po operaciji, če so prav ti kratkoročni izidi glavni predmet analize. Zato je krajše časovno obdobje lahko utemeljeno, kadar med obravnavanimi možnostmi ni razlik v smrtnosti ali dolgoročni obolevnosti in so prisotni le kratkoročni stroški. Če se uporabi krajše časovno obdobje, mora biti to jasno argumentirano. Prav tako je treba obravnavati morebitne posledice izpustitve dolgoročnih stroškov in učinkov. Posebno vprašanje pri nekaterih zdravilih je hiter razvoj novih zdravil. Takšne inovacije morda še niso formalno ocenjene, vendar se pričakuje, da bodo kmalu na voljo na trgu, kar bi lahko ocenjeno zdravilo naredilo odvečno. To ne sme biti razlog za izbiro krajšega časovnega obdobja, lahko pa se omeni v razpravi, da se v bližnji ali daljni prihodnosti pričakujejo inovacije, ki lahko spremenijo rezultate analize. Kljub temu formalna analiza teh prihodnjih učinkov ni mogoča, saj je klinična učinkovitost teh inovacij še vedno negotova.
2. Časovni horizont v modelu stroškovne učinkovitosti mora biti dovolj dolg, da zajame vse pomembne razlike v stroških in učinkih vseh primerjanih tehnologij. Na splošno je vseživljenjski časovni horizont najprimernejša izbira – tako za kronične bolezni kot za akutna stanja, kjer so možni dolgoročni učinki na smrtnost ali invalidnost.
3. Časovni horizont mora biti enak za oceno stroškov in posledic, da se zagotovi enakovredna obravnava obeh vidikov.
4. Časovni horizont, daljši od življenjske dobe pacientov, je dovoljen le v občutljivostnih analizah. Tak pristop je lahko smiseln pri nalezljivih boleznih, kjer obstaja tveganje prenosa na druge osebe (izven začetne populacije), ki lahko živijo dlje od začetnih bolnikov. Vendar pa modeliranje tako dolgoročnih učinkov prinaša dodatno in pogosto precejšnjo negotovost.

5. Občutljivostne analize (podpoglavje 1.13.) lahko vključujejo tudi krajše časovne horizonte od vseživljenjske dobe, če je to ustrezno za preverjanje robustnosti rezultatov.

## 1.5. Analitične tehnike

Priporočamo, da se analize stroškovne učinkovitosti izražajo v letih življenja, prilagojenih kakovosti (QALY), saj ta kazalnik omogoča celovito oceno učinkov zdravljenja.

QALY so priporočeni, ker:

- vključujejo kakovost življenja, povezano z zdravjem (HRQoL),
- upoštevajo perspektivo pacientov in preference družbe,
- omogočajo primerjavo različnih zdravljenj za različne bolezni,
- so široko sprejeti pri nacionalnih agencijah za oceno zdravstvenih tehnologij.

Zdravstvenih posledic ni dovoljeno izražati v denarnih vrednostih.

1. Zdravstvene posledice se lahko izrazijo na dva načina:
  - v kliničnih enotah, pridobljenih neposredno iz kliničnih študij, vključno z nadomestnimi izidi;
  - z uporabo sestavljenih meril, ki združujejo pridobljena leta življenja in kakovost življenja (HRQoL), najpogosteje z uporabo let življenja, prilagojenih kakovosti (QALY).
2. Izražanje zdravstvenih posledic v QALY je priporočeno, ker:
  - sistematično vključuje kakovost življenja (HRQoL),
  - upošteva perspektivo pacientov in preference družbe,
  - omogoča primerjavo različnih zdravljenj za različne bolezni z uporabo skupne enote, kar omogoča tudi ustrezno upoštevanje oportunitetnih stroškov financiranja nove tehnologije,
  - je QALY najpogosteje uporabljen ukrep v literaturi o ekonomski oceni in široko priznan s strani nacionalnih agencij za oceno zdravstvenih tehnologij.
3. Pomembno je opozoriti, da instrumenti za izračun QALY morda niso vedno vključeni v randomizirana klinična preskušanja. V takšnih primerih je priporočljivo uporabiti druge oblike dokazov (podpoglavje 1.11.), namesto da bi posledice izražali v enotah, ki niso QALY.
4. Ocena mora slediti cilju zdravstvenega sistema – izboljšati zdravje prebivalstva ob upoštevanju omejenega proračuna. Zato analize stroškov in koristi, kjer so posledice izražene v denarnih vrednostih, niso sprejemljive.
5. Stroški morajo biti ocenjeni v skladu s smernicami, opisanimi v podpoglavjih 1.6. in 1.7., ne glede na uporabljeno analitično tehniko.

## 1.6. Vidik

Izbrana perspektiva določa, katere stroške in koristi je treba vključiti v analizo. V Sloveniji mora biti analiza izvedena z vidika javne zdravstvene zavarovalnice (ZZZS) ali proračuna, ki vključuje obvezno zdravstveno zavarovanje, prispevke (doplačila) pacientov in skupnosti. Lahko se izvede tudi dopolnilna analiza z družbenega vidika (societal perspective), ta ni obvezna. Torej, perspektiva stroškov za referenčni primer mora biti perspektiva nacionalnega zdravstvenega zavarovanja. Perspektiva posledic mora vključevati vse zdravstvene učinke za trenutne paciente.

Referenčna analiza vključuje: neposredne stroške za zdravstveni sistem (npr. stroške zdravil, hospitalizacij, zdravniških storitev), soudeležbo pacientov (npr. doplačila), stroške za skupnosti (npr. prispevki iz lokalnih proračunov). Inkrementalno razmerje stroškov in učinkovitosti mora biti izračunano v skladu s to perspektivo, saj predstavlja osnovo za odločanje.

Referenčna analiza izključuje posredne stroške (npr. stroški zaradi izgube produktivnosti), stroške, ki nastanejo zunaj zdravstvenega sistema. Če se opravi dodatna analiza s širšega, družbenega vidika, je treba posredne stroške jasno predstaviti ločeno od osnovne analize.

V poročilu je treba jasno navesti izbrano perspektivo ter ustrezno utemeljiti, zakaj je bila izbrana. Prav tako je treba razložiti morebitne omejitve zaradi izbrane perspektive.

1. Perspektiva je pogled, iz katerega so ocenjeni stroški in posledice intervencije in primerjalne tehnologije. Določitev in razlaga sprejete perspektive je temeljna za ekonomsko oceno, saj določa, katere vire in posledice je treba vključiti v analizo.
2. V referenčnem primeru mora biti perspektiva stroškov perspektiva ZZZS. Perspektiva posledic pa mora zajemati vse zdravstvene učinke za trenutne paciente. Tak pristop omogoča, da odločitve o povračilu stroškov maksimirajo zdravje prebivalstva glede na razpoložljive vire ZZZS. S tem se podpira učinkovito razporejanje virov znotraj ZZZS. Na drugi strani družbena perspektiva vključuje možnost kvantificiranja in seštevanja zdravstvenih koristi ter izgub zaradi oportunitetnih stroškov v različnih sektorjih proračuna. Vendar pa bi bilo to izredno zapleteno in težko izvedljivo v praksi.
3. Ocena v referenčnem primeru mora biti osredotočena na trenutne paciente in izključiti vse posledice ali stroške za prihodnje paciente (npr. tiste, ki jih okužijo trenutni pacienti), družine in oskrbovalce.
4. Klinične posledice ter stroški in / ali prihranki, ki spadajo v druge javne ali zasebne sektorje, se lahko vključijo v analizo scenarijev. Njihova narava in pomembnost morata biti jasno utemeljeni ter podprti z zadostnimi in ustreznimi dokazi. Vendar ti stroški ne smejo biti vključeni v izračun ICER referenčnega primera. Prav tako ni dovoljeno predstavljati dodatnih ICER-jev, ki bi upoštevali te stroške. Če se ti stroški ali prihranki kvantificirajo, morajo biti natančno opisani in razdeljeni v naslednje kategorije: stroški in/ali prihranki za druge sektorje proračuna, stroški in/ali prihranki za pacienta, oskrbovalce in družinske člane ter klinične posledice za oskrbovalce in družinske člane. Možno je prikazati tudi vpliv na delovno zmožnost (v dneh) ter zdravje in kakovost življenja oskrbovalcev in družinskih članov.
5. Čeprav je referenčni primer zahtevano narejen z vidika plačnika, pa to ne pomeni, da drugi vidiki niso spodbujani. Pristop vidik plačnika navadno ne zajame celotne vrednosti

zdravstvene tehnologije. Metodološki priročnik zato opogumlja predlagatelja za širši pogled, ki vključuje vidik pacienta, njegovih skrbnikov, družbe kot celote. Takšen celostni pristop omogoča bolj uravnoteženo presojo koristi, bremen in vplivov zdravstvene tehnologije, ter s tem podpira odločanje, ki je bolj vključujoče in družbeno odgovorno. Vendar pa se zavedamo, da je vrednotenje vidikov, ki niso vidik plačnika bolj kompleksni in težje izvedljivi, predvsem zaradi dostopa do podatkov in kako širok vidik zavzeti.

## 1.7. Identifikacija, merjenje in vrednotenje stroškov

Vse zdravstvene vire, pomembne za analizo, je treba jasno identificirati. Ker je izhodiščna perspektiva nacionalni zdravstveni sistem, morajo biti opisani vsi stroški, ki bremenijo proračun zdravstvenega zavarovanja in so relevantni za vrednoteno tehnologijo.

Podrobno je treba prikazati uporabo zdravstvenih virov (izraženo v kvantitativnih podatkih) ter način njihovega vrednotenja (enotne cene ali ceno, ki jo plača ZZZS), pri čemer naj bo ta prikaz ločen. Podatki o uporabi virov morajo temeljiti na slovenski klinični praksi oziroma na klinični oceni. Če to ni izvedljivo in se uporabijo mednarodni podatki, jih je treba potrditi s strani nacionalnih strokovnjakov, ob upoštevanju slovenske klinične prakse.

Pri vrednotenju virov imajo prednost nacionalni objavljeni viri. Če se uporabijo drugi viri, mora biti njihova uporaba ustrezno utemeljena. Vsi enotni stroški morajo vključevati DDV in biti po potrebi prilagojeni inflaciji.

1. Identifikacija, merjenje in ovrednotenje stroškov morajo biti izvedeni v skladu s vidikom plačnika zdravstvenega varstva. V referenčnem primeru se upoštevajo le neposredni zdravstveni stroški. Neposredni stroški zunaj zdravstvenega sektorja, stroški produktivnosti ter stroški, povezani z nepovezanimi boleznimi, se ne vključujejo v referenčno analizo, lahko pa so predstavljeni v ločeni dopolnilni analizi. V takšnem primeru je treba učinek intervencije na te stroške jasno dokazati z verodostojnimi podatki. Pri vrednotenju enotnih stroškov je nujna uporaba preverjenih virov. Če za neko storitev ali izdelek obstaja uradna referenčna cena ali generični nadomestki, mora analiza uporabiti najcenejšo možno različico, tudi če se ta v Sloveniji redkeje uporablja. Kar zadeva doplačila pacientov, velja splošno pravilo, da je treba uporabiti uradno določena doplačila za paciente brez ugodnosti preferencialnega povračila. Če se v analizi od tega pravila odstopa, je to treba jasno in utemeljeno pojasniti. Izračun stroškov mora temeljiti na perspektivi plačnikov zdravstvenega varstva (država in pacient).  
Zato je treba ločeno in skupaj prikazati: stroške, ki bremenijo državne vire, ter stroške pacientov. Pri pretvorbi porabe virov v denarne vrednosti je treba upoštevati izbrano perspektivo analize.
2. Upoštevati je treba le vire, ki bremenijo proračun zdravstvenega sistema. Sem sodijo tudi stroški socialne oskrbe, absentizma (npr. dolgotrajna ali paliativna oskrba), če jih financira ZZZS.
3. Stroški, ki niso neposredno povezani z boleznijo (npr. stroški, povezani z ohranjanjem življenja), se ne vključujejo v analizo, saj bi to neupravičeno kaznovalo zdravljenje, ki podaljša življenje.
4. Vse zdravstvene vire je treba predstaviti ločeno, merjene v kvantitativnih enotah, ter opisati, kako so bili ocenjeni (enotna cena ali stroški). Za zdravila je treba podrobno predstaviti ceno pakiranja, farmacevtsko obliko in odmerke; ceno primerjalnih zdravil; priporočeno zdravljenje (odmerjanje, trajanje, število dajanj); stroške na tableto, vialo,

ter skupne stroške na mesec in/ali cikel zdravljenja. Pri izračunu potrebnih enot zdravil je treba upoštevati izgube (odpadke). Za ostale tehnologije, ki niso zdravila in se vrednotijo je potrebno navesti stroške nakupa, stroške vzdrževanja in servisiranja, stroške licenc in programske opreme, stroške človeških virov za opravljanja in vzdrževanje, stroške prilagoditve infrastrukture, stroške za zdravstveni sistem npr. hospitalizacije, postopki, zapleti, stroške možne nadgradnje in zamenjave tehnologije, stroške ob prenehanju uporabe npr. reciklaža, varnostno odstranjevanje.

5. Identifikacija relevantnih zdravstvenih virov mora temeljiti na nacionalni praksi (slovenski podatki), zlasti na uradnih tarifah ZZZS in uradnih cenah Javne agencije za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP). Uporabljene so lahko tudi druge baze podatkov, če so v skladu s pravnimi zahtevami glede zasebnosti in če so podatki v bazi podatkov potrjeni. Če so uporabljeni drugi viri podatkov, npr. mednarodni podatki, mora biti raba jasno utemeljena (npr. kako primerljiva je država izvora podatka s Slovenijo) ali podvržena potrditvi bodisi lokalnih strokovnjakov bodisi občutljivostnim analizam (glejte podpoglavje 1.11.).
6. Ko se uporabljajo tarife ZZZS, je treba za vrednotenje virov izbrati vedno najnovejšo različico.
7. Enotne cene ali stroški morajo biti tisti, ki jih dejansko plača ZZZS. Zato je treba vključiti DDV. Sočasni plačniki ali uporabniški prispevki morajo biti izključeni.
8. Cene in stroški, starejši od dveh let, morajo biti prilagojeni za inflacijo, na podlagi podatkov iz uradnih virov, kot je Statistični urad Republike Slovenije (SURS). Izjema so tarife ZZZS, za katere je potrebno uporabiti vedno najnovejšo različico.
9. Če je časovni horizont ekonomske analize daljši od enega leta, morajo biti vsi stroški diskontirani, kot je opisano v podpoglavju 1.15..

## 1.8. Merjenje in vrednotenje učinkov na zdravje

EQ-5D-5L je priporočeno orodje za ocenjevanje kakovosti življenja, povezanega z zdravjem (HRQoL), z uporabo slovenskih tarif. Če podatki na osnovi EQ-5D-5L niso na voljo in ni algoritma za preslikavo, lahko uporabimo EQ-5D-3L s slovensko tarifo za izračun QALY-jev. Dovoljene so tudi druge splošne mere, ki temeljijo na preferencah, vendar mora biti njihova izbira ustrezno utemeljena. Pri uporabi drugih instrumentov je treba uporabiti slovenske tarife, če so na voljo.

Če v kliničnih študijah, ki so bile uporabljene za oceno učinkovitosti zdravljenja, ni bilo merjenja HRQoL, se lahko podatki o EQ-5D ali drugih splošnih preferenčnih merilih pridobijo iz literature, drugih opazovalnih študij ali anket, zasnovanih za ta namen. Če ni relevantnih podatkov o koristnosti iz zgoraj omenjenih meril, se lahko kot alternativa uporabijo podatki za preslikavo na EQ-5D iz drugih specifičnih za bolezen ali splošnih preferenčnih instrumentov HRQoL. Pri predstavitvi preslikanih podatkov je treba jasno opisati preslikavni algoritem in študijo, na kateri temelji preslikavna funkcija. Prednost imajo algoritmi, objavljeni v recenziranih mednarodnih revijah.

1. Zdravstveni učinki morajo biti izraženi v QALY-jih. Spremembe v količini in kakovosti življenja je treba poročati ločeno, skupaj z jasno razlago, kako so bili ti ukrepi kombinirani, predpostavkami in metodami, uporabljenimi za oceno QALY-jev.
2. Meritve HRQoL morajo biti pridobljene iz ustreznih populacij pacientov.
3. EQ-5D-5L je priporočena mera za oceno HRQoL. Treba je uporabiti slovenske koristnosti oziroma uporabnosti. Če informacije niso na voljo na podlagi EQ-5D-5L, je treba uporabiti preslikavni algoritem za slovenske koristi, ko bo ta objavljen. Vendar pa, dokler algoritem za preslikavo ni na voljo, se lahko uporablja EQ-5D-3L z uporabo slovenskih koristi. Če EQ-5D ni na voljo, se lahko uporabijo tudi druge splošne mere, ki temeljijo na koristih, kot so SF-6D ali HUI ("health utility HUI 1, HUI 2 ali HUI 3"), vendar mora biti njihova izbira upravičena.
4. Ko so na voljo, je treba uporabiti objavljene slovenske tarife. V primeru, da slovenske tarife niso na voljo (tj. ko se uporablja drug instrument, temelječ na preferencah, kot je HUI), je mogoče uporabiti tarife, ki temeljijo na preferencah iz mednarodnih študij, ob poglobljeni analizi njihove kakovosti. Vendar pa mora biti jasno opisano, iz katere populacije so bile pridobljene uporabnosti, skupaj z njihovo relevantnostjo za slovenski kontekst.
5. Če HRQoL ni bila izmerjena v kliničnih študijah, uporabljenih za oceno učinkovitosti zdravljenja, se lahko podatki o EQ-5D ali drugih splošnih preferenčnih merilih pridobijo iz literature, drugih opazovalnih študij, anket, zasnovanih za ta namen.
6. Ko so podatki pridobljeni iz literature, morajo biti metode identifikacije podatkov jasne, sistematične, podrobne in pregledne, izbira specifičnega nabora podatkov pa mora biti jasno pojasnjena (glej 4). Ko so meritve HRQoL pridobljene iz opazovalnih študij, morajo biti te v celoti opisane, kakovost dokazov pa mora biti ocenjena skupaj z njihovo

primernostjo za slovenski kontekst. Ko je HRQoL pridobljeno iz anket, zasnovanih za ta namen, morajo biti te v celoti opisane, načrtovanje študije upravičeno, in primerna uporaba v kontekstu študije mora biti obravnavana. V vseh teh primerih morajo biti podatki prilagojeni kontekstu analize, metode prilagoditve pa morajo biti v celoti opisane in upravičene.

7. V primeru, da ni relevantnih podatkov o uporabnosti iz ene od zgoraj omenjenih splošnih meritev, se lahko alternativno uporabijo podatki za preslikavo na EQ-5D iz drugih specifičnih za bolezen ali splošnih preferenčnih instrumentov HRQoL. Pri predstavitvi preslikanih uporabnosti je treba jasno opisati preslikavni algoritem, študijo, na kateri temelji preslikavna funkcija, in jasno upravičiti relevantnost merilne enote za ustrezno populacijo. Izbrana meritev mora biti primerna za namen, torej mora natančno opisovati zdravstvena stanja, ki nastanejo pri obravnavani bolezni. Podrobnosti o izvedbi, validaciji in pomembnosti katerega koli psihometričnega instrumenta, uporabljenega za to, morajo biti vključene skupaj z opisom podpore objavljenih dokazov. Ta vrsta analize pomeni, da so dokazi o uporabnosti, uporabljeni v modelu stroškovne učinkovitosti, verjetno povezani z večjo stopnjo negotovosti. Poleg tega imajo prednost algoritmi, objavljeni v recenziranih mednarodnih revijah.
8. Ko EQ-5D ni primeren, je treba zagotoviti empirične dokaze o pomanjkanju vsebinske veljavnosti in/ali občutljivosti za spremembe pri EQ-5D, ki dokazujejo, da ključne dimenzije ocenjevanja zdravja manjkajo. V teh primerih se lahko uporabijo drugi ukrepi, vključno z novimi dimenzijami, razvitimi za dodajanje/dopolnitev obstoječih instrumentov, temelječih na preferencah (npr. dodatki), kar mora biti jasno upravičeno.

# 1.9. Metode načrtovanja analize in modeliranja

Stroškovna in ekonomska evalvacija običajno zahteva uporabo analitičnega modeliranja odločitev. Modeliranje omogoča združevanje več virov podatkov in olajša smiselno časovno ekstrapolacijo, kar je pogosto potrebno. Konceptualizacija modela je pomemben korak v evalvaciji. Zato mora vloga vključevati popoln opis, kako model odraža naravni potek bolezni in vpliv zdravljenja/terapij na bolezen, zdravstvene izide in zdravstvene stroške; popoln opis virov informacij, ki so bili upoštevani, in predpostavk, ki so bile narejene (z utemeljitvijo), ter popoln seznam parametrov.

Za izvedbo analitičnih modelov stroškovne učinkovitosti se lahko uporabijo različni pristopi, od odločitvenih dreves, ocenjenih v kohorti, do individualnih simulacijskih modelov, nenazadnje tudi pomoč umetne inteligence. Ti pristopi imajo različne prednosti in omejitve ter različne stopnje kompleksnosti in preglednosti. Izbira pristopa modeliranja mora biti vedno utemeljena z uporabo razpoložljivih dokazov, ki podpirajo primernost alternativnih predpostavk in njihovih posledic (kot so ekstrapolacije). Če je mogoče in smiselno uporabiti različne pristope, je bolje uporabiti najpreprostejši pristop (načelo varčnosti).

1. Obstajata dva alternativna pristopa za oceno stroškovne učinkovitosti: analiza znotraj poskusa in odločitveno modeliranje. Analiza znotraj poskusa je redko primeren raziskovalni načrt za ekonomske evalvacije. Nasprotno, odločitveno modeliranje omogoča združevanje več virov podatkov (primarnih in/ali sekundarnih) in omogoča ekstrapolacijo, zato je to najbolj pogosto uporabljen pristop. Odločitveno analitično modeliranje vključuje opis naravnega poteka bolezni in kako na to vplivajo intervencije z uporabo vrste zdravstvenih stanj ali dogodkov.
2. Specifikacija modela stroškovne učinkovitosti običajno vključuje več faz. Za namen teh metodoloških smernic so bile faze opredeljene na naslednji način:
  - Konceptualizacija: proces prevajanja odločitvenega problema v model z določeno strukturo [9,10].
  - Parametrizacija: proces izbire, analize in manipulacije ustreznih podatkov, da jih lahko uporabimo za definiranje modela.
  - Izvedba: proces gradnje modela na programski platformi.

## Konceptualizacija modela

Proces konceptualizacije modela, katerega cilj je zasnovati ustrezno strukturo modela, zahteva znanje o bolezni, njenem vplivu na paciente, njenem obvladovanju v zdravstvenem sistemu ter znanje o učinkih nove tehnologije in njenih primerjalnikov (npr. kateri prehodi so prizadeti z intervencijo v modelu stroškovne učinkovitosti in časovni profil takih učinkov; kako ekstrapolirati na daljši rok).

Model stroškovne učinkovitosti mora biti relevanten za odločitev o povračilu stroškov nove tehnologije in mora biti verodostojen glede vpliva nove tehnologije in njenih primerjalnikov na paciente ter na zdravstveni sistem. Opis konceptualizacije modela

mora zagotoviti preglednost strukture modela in njegovih predpostavk ter omogočiti njegovo kritično oceno. Ta opis mora biti kratek in vključevati:

- vire dokazov, ki so prispevali k konceptualizaciji modela (npr. pregled literature prejšnjih modelov stroškovne učinkovitosti, pregled literature o bolezni, razprave s kliničnimi strokovnjaki itd.).
- povzetek naravnega poteka bolezni, njenega vpliva na HRQoL in druge zdravstvene izide ter vpliv nove tehnologije in njenih primerjalnikov na paciente. Z drugimi besedami, povzetek posledic bolezni in njenega napredovanja ter kakšni izidi so prizadeti z novo tehnologijo in njenimi primerjalniki.
- povzetek opisa, kako zdravstveni sistem obvladuje bolezen, viri, ki so vključeni, ter vpliv nove tehnologije in njenih primerjalnikov na napredovanje bolezni, HRQoL, vire in/ali stroške.
- opis strukture modela, tako v besedilu kot v diagramu. Pomembno je, da diagram in besedilo opisujeta, kako model predvideva, da nova tehnologija in njeni primerjalniki vplivajo na bolezen (npr. izboljšajo kakovost življenja v zdravstvenem stanju X; zmanjšajo tveganje za napredovanje v zdravstveno stanje Y itd.).
- seznam predpostavk modela, skupaj z njihovimi utemeljitvami.

## Parametrizacija

Pomembno je, da je parametrizacija ekonomskega modela jasna z uporabo diagrama, ki prikazuje:

- zdravstvena stanja, ki so obravnavana, in prehode, ki so med njimi dovoljeni
- opis modela npr. ali gre za Markovski model
- seznam vseh parametrov, ki so potrebni za izvedbo strukture modela, pri čemer je treba izpostaviti vse parametre, povezane z zdravljenjem. Vse predpostavke, na katerih temelji model in ekstrapolacije, morajo biti jasno identificirane, zlasti v zvezi z dolžino in obsegom učinkov zdravljenja.

## Izvedba modela

Najpogostejše vrste modelov, ki se uporabljajo za ocenjevanje stroškovne učinkovitosti, vključujejo odločitvena drevesa, modele prehodov med stanji in modele (Markovski model), ki temeljijo na diskretnih dogodkih. Odločitvena drevesa določajo nabor alternativnih poti v bolezni in njihove verjetnosti. Modeli prehodov med stanji ocenjujejo možne prehode med zdravstvenimi stanji in hitrost teh prehodov, da se določi povprečni čas, preživet v vsakem zdravstvenem stanju. Modeli, ki temeljijo na diskretnih dogodkih, so opredeljeni na podlagi časa med dogodki, da se določi povprečni čas med dogodki. Čeprav večina modelov stroškovne učinkovitosti uporablja eno ali drugo različico teh pristopov, se lahko v nekaterih primerih sprejme hibridni model. Poleg tega lahko modeli temeljijo na kohorti ali se uporabljajo simulacije. Formulacije kohorte so najpogosteje uporabljeni pristop pri modeliranju v ekonomskih ocenah (odločitvena drevesa ali Markovski modeli). Formulacije kohorte ocenjujejo deleže kohorte pacientov. Alternativno, individualni modeli simulacije pacientov ocenjujejo prehode med zdravstvenimi stanji ali zgodovino dogodkov za vsakega pacienta posebej, pri čemer se izvede dovolj simulacij, da se pridobijo povprečni rezultati z zadostno natančnostjo.

Različni pristopi k modeliranju imajo različne prednosti in omejitve ter različne stopnje kompleksnosti in preglednosti, kar je opisano v objavljeni literaturi [11-13]. Vsak pristop je prav tako povezan s posebnimi predpostavkami; na primer, Markovski kohortni modeli uporabljajo Markovsko lastnost, ki nalaga neodvisnost preteklih dogodkov.

Takšne predpostavke so poenostavitve in omogočajo bolj učinkovito in preprosto izvedbo, kar poudarja kompromis med preprostostjo in preglednostjo, ki sta potrebna pri sprejemanju vedno bolj kompleksnih pristopov modeliranja. Pomembno je prepoznati, da obstajajo načini za obhod poenostavitvenih predpostavk, povezanih s kohortnimi modeli, običajno z uporabo bolj kompleksnih struktur modelov, kot so predpostavke o zdravstvenih "predorih" (tunnel health states). V praksi lahko te spremembe v strukturi modela vodijo do povečanega bremena izvedbe in lahko naredijo te preprostejše pristope modeliranja manj jasne in pregledne.

Pristop modeliranja bi moral biti vedno upravičen z uporabo razpoložljivih dokazov, ki podpirajo (ne)primernost alternativnih predpostavk. Izbrani pristopi modeliranja ne smejo omejevati možnosti izvedbe rigorozne ocene negotovosti. Ko se lahko razumno uporabijo alternativni pristopi, je priporočljivo izvesti najpreprostejšega (princip varčnosti). Obstaja vrsta smernic za "dobre prakse" pri modeliranju [10] in posebna tematska vodila [14,15], ki bi jih bilo treba upoštevati.

Nedavne ekonomske ocene, zlasti pri napredujajočih ali metastatskih oblikah raka, pogosto uporabljajo drugačen model od klasičnih pristopov – t.i. analizo razdeljenih preživetij (PartSA) ali modeliranje površine pod krivuljo (AUC) [16,17]. Ta pristop ne sodi med modele prehodov med stanji, saj prehodi med zdravstvenimi stanji niso izrecno modelirani. Namesto tega PartSA uporablja neodvisne podatke o več končnih točkah iz kliničnih študij. Ključna sta dva rezultata: skupno preživetje (OS) ter kompozitni izid, ki vključuje vmesne dogodke (npr. napredovanje bolezni) in končni izid preživetja – najpogosteje preživetje brez napredovanja bolezni (PFS).

Modeli PartSA pri ekstrapolaciji skupnega preživetja (OS) ne upoštevajo podatkov o vmesnih končnih točkah. Njihova prednost je v tem, da omogočajo preizkušanje različnih parametričnih funkcij preživetja ter omogočajo nastavitve enakih stopenj tveganja med zdravljenji po določenem času. Vendar pa ti modeli zaradi nezmožnosti povezovanja vmesnih in končnih izidov ne omogočajo izvedbe ustreznih analiz občutljivosti. Na primer, z njimi ni mogoče preveriti scenarija, kjer bi učinek zdravljenja po napredovanju bolezni izostal.

Pomembno je prepoznati, da modeliranje igra ključno vlogo, saj omogoča upoštevanje stroškov in zdravstvenih posledic skozi daljše časovno obdobje. Pri uporabi PartSA modelov je zato nujno skrbno oceniti in utemeljiti verjetnostne predpostavke modela. To je treba storiti ne le na podlagi podatkov iz ključnih kliničnih preskušanj o preživetju po napredovanju bolezni (npr. z upoštevanjem modeliranja več stanj), ampak tudi z vključevanjem ustreznih dolgoročnih zunanjih virov podatkov. Poleg tega je treba utemeljiti klinično verjetnost morebitnih učinkov zdravljenja po napredovanju bolezni.

# 1.10. Dokazi in predpostavke v zvezi z drugimi parametri modela

Ekonomski model pogosto integrira več virov dokazov ali predpostavk, ki se nanašajo na parametre (razen relativne učinkovitosti), kot so verjetnosti in drugi parametri prehodov med stanji, teže kakovosti življenja, enotni stroški za oceno virov, incidenca in prevalenca bolezni. Dokazi, ki se nanašajo na te parametre in predpostavke, morajo biti identificirani s sistematičnim in jasnim postopkom, kakovost in ustreznost vsakega vira pa morata biti skrbno obravnavani v kontekstu oskrbe. Dokazi, ki se uporabljajo v modelu, morajo biti jasno opisani, izpustitev virov dokazov, identificiranih v sistematičnem pregledu, pa mora biti upravičena.

1. Ta del se nanaša na dokaze o drugih parametrih (poleg relativne učinkovitosti) ali predpostavkah modela stroškovne učinkovitosti. To vključuje na primer verjetnosti in druge prehodne ali hitrostne parametre, kot tudi dokaze o teži kakovosti življenja, porabi virov ali stroških, korelacijah, incidenci in prevalenci. Vključuje tudi dokaze, ki podpirajo predpostavke, ki so osnova za oblikovanje in strukturo modela, na primer mehanistične dokaze, ki bi jih bilo mogoče uporabiti za upravičiti predpostavk o dolgoročnem učinku določenega zdravljenja.
2. Dokazi, viri podatkov in/ali predpostavke, ki se uporabljajo za podporo posameznemu parametru modela, morajo biti naštetni in upravičeni. Posebno pozornost je treba nameniti predpostavkam in/ali dokazom, ki se uporabljajo za podporo ekstrapolacijam učinka zdravljenja.
3. Pomembno je zagotoviti sistematičen postopek za iskanje dokazov (ni nujno, da gre za celovit sistematični pregled), hkrati pa mora biti jasno utemeljena kakovost in relevantnost vseh uporabljenih podatkovnih virov. Tudi kadar so na voljo primarni podatki iz ključnih kliničnih preskušanj, je treba preveriti tudi zunanje vire podatkov.  
**3.1** Nekateri parametri, kot so stroški in poraba virov, so pogosto vezani na specifičen zdravstveni sistem in jih je težje prenašati med različnimi konteksti. Zato je treba posebno pozornost nameniti iskanju podatkov, ki so relevantni za slovenski kontekst. To lahko vključuje iskanje v domačih strokovnih revijah ter posvetovanje s priznanimi strokovnjaki, ki lahko pomagajo pri iskanju ustrezne (tudi neobjavljene) literature ali primarnih virov podatkov. Če so na voljo, je priporočljivo primerjati slovenske podatke z mednarodnimi viri ter ustrezno ovrednotiti njihovo kakovost, količino in relevantnost.  
**3.2** Kakovost dokazov mora biti ocenjena glede na raziskovalno vprašanje. Na primer, za oceno porabe virov v zdravstvu so najprimernejši podatki, zbrani v dolgotrajnih opazovalnih študijah v realnem okolju. Če teh ni, se lahko uporabijo tudi retrospektivne analize obstoječih podatkovnih baz, vključno z rutinskimi administrativnimi podatki.
4. Vsaka izključitev dokazov, ki so bili identificirani med iskanjem, mora biti jasno utemeljena. Če obstaja več relevantnih virov podatkov, jih je treba obravnavati z analizami scenarijev ali z združevanjem virov prek ustreznih analitičnih metod. Če je

mogoče določen parameter opisati kot funkcijo drugih parametrov, je priporočljivo uporabiti multiparametrično sintezo dokazov, namesto da se model zanaša na kalibracijo.

## 1.11. Podatki strokovnjakov

Ko empirični dokazi za določen parameter niso na voljo ali je njegova reprezentativnost za ciljno populacijo negotova, je možno pridobiti strokovno mnenje. Zbiranje teh mnenj mora temeljiti na strukturiranem in jasno opredeljenem postopku, ki se uporablja v skladu z metodami, določenimi v teh smernicah (referenčne metode). V procesu vključevanja strokovnjakov je ključno, da se posvetovani strokovnjaki jasno identificirajo, vključno z navedbo morebitnih konfliktov interesov. To zagotavlja transparentnost in omogoča vrednotenje verodostojnosti in zaupanje v proces pridobivanja mnenj ter v morebitne vplive, ki bi lahko vplivali na končne rezultate.

1. Ko empirični dokazi niso na voljo za kvantitativno opredelitev parametra, ki naj bi bil vključen v model ali analizo vpliva na proračun, ali ko je potrebno integrirati ugotovitve obstoječih empiričnih raziskav v kontekst slovenskega zdravstvenega sistema, je možno uporabiti mnenje strokovnjakov, kar se imenuje postopek pridobivanja, izluščiti ali angleško "elicit". Ta postopek vključuje pridobivanje kvantitativnih mnenj strokovnjakov, ki so pozvani, da izrazijo svoje presoje glede parametra, ki ga želimo vključiti v model.
  - 1.1 Kadar obstajajo empirični dokazi, ti ne smejo biti zanemarjeni pri procesu pridobivanja. Pred začetkom pridobivanja morajo biti strokovnjakom predstavljeni relevantni empirični dokazi, da jih lahko upoštevajo pri oblikovanju svojih mnenj. S pomočjo tega postopka lahko strokovnjaki neposredno izrazijo vrednost parametra ali pa pojasnijo razlike med relevantnim kontekstom in ocenami, ki izhajajo iz obstoječe literature.
  - 1.2 V nekaterih primerih ni možno neposredno izvabiti določenega parametra modela. V takih primerih se lahko izvabijo druge povezane količine, ki so relevantne za iskanje vrednosti parametra. Na primer, strokovnjake se lahko zaprosi za oceno verjetnosti, ki informira o parametru verjetnosti v modelu. Količine, ki se izvabijo, morajo biti jasno upravičene in morajo biti primerne za specifičen namen. Hkrati je treba zagotoviti matematično koherenco teh količin z drugimi parametri modela, upoštevajoč strukturo modela stroškovne učinkovitosti [18].
  - 1.3 Pri načrtovanju modelov je treba upoštevati potrebo po prihodnjem zbiranju empiričnih dokazov za vse parametre, ki so bili izvabljeni, da se zagotovi natančnost in posodobitev modela (podpoglavje 1.17.).
2. Za ustrezno kvantifikacijo pričakovane stroškovne in ekonomske vrednosti in negotovosti odločanja ter za pomoč odločevalcem pri oceni stopnje negotovosti glede relevantnih količin, je ključno, da se od strokovnjakov potencialne pridobi negotovost
  - 2.1 Variacija med strokovnjaki je pogosta v zdravstveni oskrbi in pogosto izhaja iz dejanske heterogenosti v populaciji, na katero se strokovnjaki opirajo pri oblikovanju svojih presoj. Da bi pravilno opisali trenutna prepričanja o določenem parametru, je priporočljivo pridobiti mnenja več strokovnjakov. Ta mnenja se nato običajno združijo v eno distribucijo, ki se uporabi v ekonomskem modelu. Pri tem je pomembno, da variacija med strokovnjaki ustrezno odraža negotovost v združeni distribuciji. Posledično je treba oceniti vpliv te variacije med strokovnjaki na stroškovno učinkovitost, kar se lahko izvede v okviru analiz scenarijev.

**3.** Ni metodološkega konsenza glede izvabljanja verjetnostnih porazdelitev, vendar obstajajo nekateri široko sprejeti usmerjevalni principi [19,20].

**3.1** Postopek izvabljanja mora biti zasnovan in izveden tako, da zagotovi preglednost ter minimizira pristranskosti in hevristične napake [19,21]. Vse faze postopka – od zasnove, izvedbe, analize do poročanja – morajo biti strukturirane in jasno dokumentirane. Protokol postopka, povzetek izvajanja (vključno s facilitacijo postopka, odstopanji od prvotnega načrta z ustrezno utemeljitvijo, itd.) in rezultati morajo biti ustrezno poročani in dostopni za nadaljnje preglede.

**3.2** Kar se tiče izbire strokovnjakov, velja naslednje:

**3.2.1** Strokovnjaki, vključeni v postopek izvabljanja, morajo imeti ustrezno strokovno znanje o zadevi, ki se obravnava. Kriteriji za izbiro strokovnjakov morajo biti jasno opredeljeni in ustrezno upravičeni. Stopnja strokovnosti posameznega strokovnjaka mora biti dokumentirana, vključno z njegovimi kliničnimi izkušnjami ali znanstvenimi objavami, kar zagotavlja kredibilnost njegovih mnenj. Prav tako je pomembno, da strokovnjaki pred izvedbo izvabljanja prejmejo ustrezna navodila, ki vključujejo razlago ključnih pojmov, kot so verjetnosti, negotovost (in kako jo ločiti od variabilnosti in heterogenosti), ter metodološki pristopi za prepoznavanje in obvladovanje pristranskosti in hevristik.

**3.2.2** Sestava panela strokovnjakov, vključno z imeni in pripadnostjo posameznih strokovnjakov, mora biti jasno dokumentirana v študiji. Strokovnjaki so dolžni razkriti morebitne konflikte interesov, kar mora biti vključeno v prijavo.

**3.2.3** Panel strokovnjakov mora biti reprezentativen za različna stališča in klinične kontekste, da odraža različne klinične prakse in izkušnje. Čeprav ni metodološkega konsenza glede optimalnega števila strokovnjakov za tovrstno izvabljanje, priporočamo vključitev najmanj petih strokovnjakov, da se zagotovi ustrezna širina mnenj.

**3.2.4** Anonimizirani odgovori strokovnjakov morajo biti na voljo, prav tako pa tudi združeni rezultati vseh strokovnjakov. Združena ocena bo uporabljena v referenčnem modelu, pri čemer morajo biti razlike med posameznimi strokovnjaki jasno predstavljene in pojasnjene. Koristno je, da strokovnjaki zagotovijo tudi razloge za svoje ocenitve. Posledice teh razlik za stroškovno učinkovitost je treba preučiti z uporabo občutljivostnih analiz.

**3.3** Glede na specifičen odločnostni kontekst je ključnega pomena, da se zagotovi doslednost v metodah, uporabljenih v različnih ocenah. Ta metodološki okvir določa standardiziran niz metod za izvabljanje, ki naj se uporablja kot referenčni primer v vseh prijavih (Tabela 1). Kadar se pojavijo novi dokazi ali metodološke možnosti za izvabljanje, se lahko referenčni primer prilagodi in posodobi.

**3.4** Vzpodbuja se, da organizacije predložijo tudi podatke, zbrane z drugimi metodologijami, če to ne ogroža veljavnosti ocen, pridobljenih z referenčnim pristopom. Ti alternativni scenariji bodo upoštevani, če bodo ustrezno utemeljeni. Na primer, v analizi scenarijev lahko mnenja strokovnjakov tehtamo z uporabo kalibracije za določitev analitičnih težnosti, ali pa se uporabijo skupne porazdelitve pridobljene s pomočjo postopka Delphi, vendar šele po izvedbi zahtevanega individualnega postopka pridobivanja za referenčni primer. Uporaba metod, katerih cilj je doseči konsenz, se odsvetuje, saj so takšni postopki težko obvladljivi, tudi ob prisotnosti izkušenega facilitatorja [22].

# 1.12. Kvantitativne analize primarnih podatkov za podporo modeliranja

Parametrizacija ekonomskih modelov v okviru ocenjevanja zdravstvenih tehnologij pogosto zahteva izvedbo ustreznih statističnih analiz na podatkih na ravni posameznih pacientov. Uporaba robustnih metodoloških pristopov pri teh analizah je ključnega pomena za zagotovitev, da so vhodni podatki za parametrizacijo modela visoke kakovosti ter da so ustrezno zajete in kvantificirane negotovosti posameznih parametrov.

V primerih, ko statistične analize, uporabljene za informiranje parametrov modela, niso v celoti objavljene v recenzirani znanstveni literaturi, mora biti metodologija teh analiz pregledno dokumentirana v priloženem statističnem dodatku. Ta mora vključevati podroben opis uporabljenih podatkovnih virov za vsak modelski parameter ter jasno navedbo in utemeljitev vseh predpostavk, uporabljenih v analitičnem postopku. Takšna transparentnost omogoča neodvisno presojo ustreznosti analitičnih pristopov in zagotavlja sledljivost dokazov, ki podpirajo parametre modela.

1. Parametrizacija modelov stroškovne učinkovitosti pogosto zahteva izvedbo statističnih analiz na podatkih na ravni posameznih pacientov. Da bi zagotovili transparentnost in omogočili presojo ustreznosti izvedenih analiz, morajo biti vse statistične analize, ki niso v celoti objavljene v recenzirani znanstveni literaturi, ustrezno dokumentirane v statističnem dodatku k prijavi. Za vsak parameter modela morajo biti jasno navedeni vsi uporabljeni podatkovni viri ter ustrezno utemeljene predpostavke, uporabljene v statističnem procesu. Opis vseh izvedenih analiz mora biti dovolj podroben, da omogoča neodvisno oceno njihove metodološke ustreznosti za informiranje modela. Kjer informacije niso v celoti dostopne drugje, jih mora statistični dodatek vsebovati, vključno z naslednjim:
  - 1.1 Opis podatkovnega nabora ali naborov, vključno z utemeljitvijo izbire podatkovnih virov, kadar obstaja več možnosti.
  - 1.2 Podroben opis metodologije in rezultatov analiz, ki vključuje:
    - Utemeljitev izbire statističnega modela (npr. modeli s fiksnimi učinki v primerjavi z modeli z naključnimi učinki) ter izbor in utemeljitev uporabljenih kovariatov;
    - Oceno veljavnosti uporabljenega statističnega modela, vključno s pregledom preostankov, povzetkom statističnih mer ustreznosti, testiranjem hipotez ter, kjer je primerno, validacijo na zunanjih podatkovnih naborih;
    - Oceno mehanizmov manjkajočih podatkov ter utemeljitev metod za obravnavo manjkajočih podatkov, vključno z analizo vpliva manjkajočih podatkov na končne ocene;
    - Priloženo statistično programsko kodo, uporabljeno za izvedbo analiz;
    - Rezultate vseh analiz, vključno s točkovnimi ocenami in pripadajočo varianco;
    - Opis postopka prenosa rezultatov v model stroškovne učinkovitosti, vključno z obravnavo negotovosti in morebitnih korelacij med parametri.

- 1.3** Zahteve glede poročanja, opredeljene v prejšnjem odstavku, so bile povzete in strukturirane v kontrolni seznam [23,24], ki lahko služi kot pripomoček za načrtovanje (protokol) statističnih analiz ter kot orodje za preverjanje, ali so bile analize ustrezno in transparentno poročane v dokumentaciji prijave.
- 2.** Posebna metodološka pozornost je potrebna pri določenih vrstah regresijskih analiz, ki se pogosto uporabljajo pri parametrizaciji modelov stroškovne učinkovitosti. Natančne zahteve glede izvedbe in poročanja teh analiz so posebej opredeljene za statistične modele, uporabljene pri ocenjevanju prehodnih verjetnosti in stopenj preživetja ter preslikave vrednosti uporabnosti (mapping funkcije), kjer se iz izhodnih kliničnih ali drugih podatkov modelirajo ocene uporabnosti. Ti specifični postopki so podrobneje opisani v nadaljevanju in zahtevajo dosledno upoštevanje dobre statistične prakse ter podrobno dokumentacijo, saj bistveno vplivajo na robustnost in verodostojnost rezultatov ekonomske ocene v zdravstveni tehnologiji.
- 3.** Izračun prehodnih verjetnosti in analiza preživetja upošteva naslednje:
- 3.1** Parametrizacija prehodnih verjetnosti v modelih stroškovne učinkovitosti mora biti izvedena skladno z metodološkimi standardi dobre prakse [25]. Tako deterministične vrednosti kot verjetnostne porazdelitve, uporabljene v modelu, morajo biti jasno specificirane. Poročilo mora vključevati natančen opis uporabljenih podatkovnih virov ter utemeljitev izbranih metod za oceno prehodnih verjetnosti. Prehodne verjetnosti morajo biti ocenjene za referenčno intervencijo. Pri drugih primerjalnih intervencijah je treba ustrezne prehodne verjetnosti izračunati z uporabo relativnih učinkov zdravljenja (podpoglavje 1.3.). Pri tem je treba zagotoviti metodološko ustrezno uporabo relativnih učinkov (npr. razmerja tveganj), pri čemer se ohranja dosledna povezava med relativnimi učinki, prehodnimi verjetnostmi ter podpornimi predpostavkami (npr. predpostavka proporcionalnih tveganj). Če uporaba relativnih učinkov ni ustrezna ali izvedljiva, mora biti izbran alternativni pristop jasno utemeljen.
- 3.2** Če so na voljo podatki, specifični za slovenski kontekst, jih je treba vključiti, ob sočasni oceni njihove kakovosti in ustreznosti. Vse zunanje vire podatkov, uporabljene za prilagoditev ocen prehodnih verjetnosti, je treba jasno opisati ter specificirati uporabljene metode prilagoditve in povezane predpostavke.
- 3.3** V primeru, ko so prehodne verjetnosti izpeljane iz analiz preživetja ali analiz časa do dogodka, mora izbor modela preživetja slediti strukturiranemu pristopu, kot ga opredeljujeta Latimer in sodelavci [26,27]. Prijava mora vsebovati podrobno dokumentacijo izbora modela ter dokazati upoštevanje metodološkega algoritma in celovito obravnavo negotovosti v podatkih o preživetju. Posebna pozornost je potrebna v primerih, ko je čas opazovanja bistveno krajši od časovnega obzorja modela, saj to pomeni pomembno povečanje negotovosti zaradi ekstrapolacije.
- 3.4** V primeru prihodnjih pomembnih metodoloških sprememb pri analizah preživetja – zlasti v situacijah, kjer parametrični modeli preživetja ne zadostujejo – bodo pripravljene dodatne metodološke smernice za ustrezno obravnavo teh pristopov.
- 3.5** Pri analizah preživetja, temelječih na podatkih randomiziranih kliničnih preskušanj, je kot izhodišče treba uporabiti podatke za populacijo »načrtovanih za zdravljenje« (intention-to-treat, ITT). Če protokol preskušanja omogoča preklap zdravljenja (treatment switching), lahko to povzroči pristranskost v ocenah učinka zdravljenja. V takih primerih mora biti izvedena ustrezna statistična prilagoditev, skladna s pristopi, ki jih predlagata Latimer in Abrams [28], ter jasno dokumentirana. Na voljo so različne statistične metode za prilagoditev preklopa zdravljenja, ki pa pogosto temeljijo na močnih predpostavkah. Zato je treba vedno poročati tako osnovno ITT-analizo kot tudi analizo, prilagojeno za preklap zdravljenja, s podrobno razpravo o morebitnih vplivih na ocene stroškovne učinkovitosti.

#### **4. Analiza HRQoL in preslikava stroškov in koristi**

**4.1** Pri regresijskih analizah, ki informirajo o zdravstveno povezani kakovosti življenja (HRQoL), je priporočljivo, da se – kjer je to metodološko ustrezno in izvedljivo – upoštevajo razlike v začetnih vrednostih uporabnosti posameznikov [29]. V primerih, kjer so bile zbrane ponavljajoče se meritve na ravni posameznih pacientov skozi čas, je treba za ustrezno obvladovanje intra- in interindividualne heterogenosti uporabiti longitudinalne regresijske modele.

#### **5. Preslikava HRQoL**

**5.1** Kadar je preslikava uporabljena kot metodološki pristop za pridobivanje ocen uporabnosti (glej 9), mora prijava jasno opredeliti uporabljeno metodo preslikave ter podatkovne vire, ki podpirajo izvedbo preslikave. To je ključno za omogočanje presoje veljavnosti in zanesljivosti izbranega pristopa.

**5.2** Sprejemljive so le metode preslikave, ki so bile ustrezno razvite, validirane ter objavljene v recenzirani znanstveni literaturi.

## 1.13. Negotovost odločitev in ugotavljanje potreb po nadaljnjih dokazih

V okviru analize stroškovne učinkovitosti je nujno sistematično oceniti in izrecno opredeliti vse oblike negotovosti, ki lahko vplivajo na rezultate ocene. To vključuje tako **verjetnostne** kot **deterministične negotovosti**, katerih ustrezna obravnava omogoča bolj zanesljive in robustne sklepe, ki podpirajo odločanje v zdravstvu. S tem se zagotovi ustrezna kakovost modela in zanesljivost rezultatov, kar je ključno pri sprejemanju odločitev o vključitvi novih tehnologij v zdravstveni sistem.

Za ustrezno obvladovanje parametrizirane negotovosti se uporablja probabilistična analiza občutljivosti (PSA). Ta metoda omogoča, da se negotovost vhodnih parametrov upošteva z uporabo verjetnostnih porazdelitev za posamezne parametre. PSA se običajno izvaja s pomočjo Monte Carlo simulacij, ki omogočajo generiranje velikih količin naključnih vzorcev za vsak parameter. Z izvajanjem PSA se lahko izračunajo intervali zaupanja za ključne izide modela, kot so ICER kar omogoča analizo razpona možnih rezultatov in občutljivosti teh rezultatov na spremembe vhodnih vrednosti.

Analize scenarijev so ključne za oceno neparimetrizirane negotovosti, saj omogočajo preučevanje različnih možnih scenarijev, ki upoštevajo širši razpon vrednosti za ključne parametre ali predpostavke modela. S tem se ocenjuje, kako različni scenariji vplivajo na rezultate analize, kot so ICER, skupni stroški in zdravstveni izidi. Scenariji so lahko zasnovani na strokovnih ocenah, preteklih izkušnjah ali študijah simulacije, ki omogočajo testiranje občutljivosti modela na te parametre.

Pričakovana vrednost popolnih informacij (EVPI - Expected Value of Perfect Information) je ključni kazalnik, ki omogoča kvantifikacijo koristi, ki bi izhajale iz dodatnih raziskav, katerih cilj je zmanjšanje negotovosti pri ključnih parametrih. EVPI ocenjuje vrednost dodatnih raziskav v kontekstu izboljšanja odločanja z zmanjšanjem negotovosti, kar pripomore k bolj optimiziranim politikam in vključitvi novih tehnologij v zdravstvene sisteme.

1. Ne glede na obliko študije je treba negotovost okoli ocen stroškovne učinkovitosti / stroškovne uporabnosti analizirati z uporabo ustreznih statističnih tehnik. Za vsak negotov parameter v ekonomski oceni je treba predstaviti intervalne ocene. Nasloviti je treba različne vrste negotovosti, tj. negotovost parametrov, strukturno in metodološko negotovost. Za modele je treba predstaviti verjetnostne analize občutljivosti. Negotovost glede dodatnih stroškov, dodatnih učinkov in ICER je treba prikazati s pomočjo intervalov zaupanja ali verodostojnosti. Predstaviti je treba ravnino stroškovne učinkovitosti (cost-effectiveness plane) in krivuljo sprejemljivosti stroškovne učinkovitosti. Pokazati je treba najpomembnejše prispevke k negotovosti ocenjenega dodatnega razmerja stroškovne učinkovitosti / uporabnosti. Negotovost v ekonomskih ocenah zdravstvenih posegov je vseprisotna in jo je treba ustrezno opisati ter

upoštevati v predloženi ekonomski dokumentaciji. Negotovost je treba razlikovati od variabilnosti, heterogenosti, splošne uporabnosti in prenosljivosti.

- **Variabilnost** se nanaša na variacijo ali naključnost znotraj homogene skupine pacientov. Naključna variacija med posameznimi pacienti ni primarni problem v ekonomskih ocenah, ki se osredotočajo na ciljno populacijo in ne na posameznika. Kljub temu je treba predstaviti podrobno opisno statistiko, ki prikazuje porazdelitev in variabilnost podatkov o stroških in učinkih.
- **Heterogenost** se nanaša na opažene razlike med pacienti, ki jih je mogoče deloma pojasniti (npr. razlike v starosti, spolu itd.).

Negotovost je običajno razdeljena na dve področji:

- **Negotovost parametrov:** negotovost okoli vhodnih parametrov. Ta negotovost se izraža v verjetnostnih porazdelitvah na podlagi vzorca podatkov in se obravnava z verjetnostnimi ter enostranskimi ali večstranskimi analizami občutljivosti.
  - **Strukturna in metodološka negotovost:** negotovost, ki izhaja iz izbranih analitičnih metod za izvedbo ocene (npr. zdravstvena stanja v modelu, diskontna stopnja ali metode ekstrapolacije). Ta vrsta negotovosti se običajno obravnava s predstavitvijo rezultatov iz metodološkega referenčnega primera in drugih scenarijev skozi enostranske analize občutljivosti.
2. Glede na to, da so ocene učinkovitosti in/ali stroškovne učinkovitosti določene tehnologije temelječe na dokazih ali predpostavkah, ki so same po sebi negotove, je pomembno, da model stroškovne učinkovitosti:
- 2.1. Izrecno opredeli vse negotovosti v oceni ter sistematično prepozna ključne dejavnike, ki povzročajo negotovost v oceni stroškovne učinkovitosti.
  - 2.2. Kvantificira raven negotovosti pri odločitvi, kar pomeni določiti verjetnost, da bo ICER presegel določene pragove stroškovne učinkovitosti (podpoglavje 1.13.), da se bolje razume tveganje, povezano z odločitvijo
  - 2.3. Ocenjuje pričakovane posledice splošne negotovosti za zdravstveno sisteme (podpoglavje 1.13.), pri čemer se upošteva potencialni vpliv negotovosti na proračune in operativne odločitve v zdravstvenem sistemu.
  - 2.4. Prepozna, katere dodatne dokaze bi bilo smiselno pridobiti pri ponovnih ocenah, tj. identificirati ključne vire negotovosti in oceniti vrednost prihodnjih raziskav, katerih cilj je zmanjšati te negotovosti (podpoglavje 1.13.).

Pri tem je pomembno, da analize upoštevajo razpon možnih cen nove tehnologije, vključno s tistimi, pri katerih je ICER v območju verjetnih vrednosti pragov stroškovne učinkovitosti, razen če je predlagana cena že pod tem pragom. Znižanje cene tehnologije bo zmanjšalo raven negotovosti, saj bo večja verjetnost, da bo ICER pod pragom stroškovne učinkovitosti.

## Izrecna opredelitev negotovosti v modelu stroškovne učinkovitosti

3. Dve možni alternativni za predstavitev negotovosti v modelih stroškovne učinkovitosti sta naslednji:
- 3.1. Prva možnost vključuje predstavitev negotovosti v modelu z uporabo verjetnostnih porazdelitev parametrov. Običajno izvor negotovosti izhaja iz dokazov, uporabljenih pri oceni parametra, ki je sam po sebi negotov. Negotovost parametrov se običajno opisuje z uporabo statističnih porazdelitev. Dodatne negotovosti, kot so strukturne negotovosti, je prav tako mogoče parametrizirati [30-32]. Kjer je to izvedljivo, je priporočljivo parametrizirati vse negotovosti.

**3.2.** Druga možnost obravnava negotovosti, ki jih ni enostavno parametrizirati. Te negotovosti so lahko povezane s strukturnimi predpostavkami v analizi, kot so različne metode kategorizacije zdravstvenih stanj, alternativne predpostavke glede ekstrapolacije učinkov zdravljenja, različne statistične porazdelitve za opis poteka bolezni ali alternativni nabori podatkov o zdravju povezanih uporabnosti v povezavi z boleznijo ali posegom. Lahko pa se nanašajo tudi na izbiro virov podatkov, kjer različni viri ostajajo relevantni, vendar so ocenjeni kot neprimerni za združevanje. Te vrste negotovosti se običajno predstavijo s pomočjo alternativnih scenarijev.

4. Vse stohastične parametre v modelu stroškovne učinkovitosti je treba obravnavati kot negotove (npr. cena nove tehnologije je deterministični parameter in ne sme biti predmet negotovosti). Vrsta porazdelitve, ki se uporablja za opis negotovosti, mora biti določena glede na naravo parametra in/ali morebitne predpostavke, povezane z metodo ocenjevanja [33]. Obseg korelacije med posameznimi parametri (na primer, varianca/kovarianca matrike za koeficiente, ocenjene v regresijski analizi, ali naravna korelacija v mrežni meta-analizi) je treba upoštevati in ustrezno vključiti v probabilistične analize občutljivosti (PSA) [34]. Vsaka korelacija med parametri se lahko obravnava kot negotovostni parameter sama po sebi. Formalni pristopi za obvladovanje korelacije vključujejo uporabo Choleskyjeve dekompozicije matrike variance-kovariance [35] ali pa uporabo simulacij, izvedenih z metodo Monte Carlo preko Markovih verig. Izbrane vrednosti za parametre porazdelitve je treba jasno predstaviti, razložiti in utemeljiti na podlagi podpornih dokazov ter predpostavk, ki so bile uporabljene v analizi.

## Kvantifikacija ravni negotovosti

5. Raven negotovosti pri odločitvah, ki jo povzročajo parametrizirane negotovosti, je mogoče oceniti z uporabo enostavne analize občutljivost, imenovane PSA. PSA zahteva dodelitev verjetnostnih porazdelitev, ki opisujejo negotovost v stohastičnih parametrih modela (vhodih); izvedbo Monte Carlo vzorčenja teh porazdelitev; uporabo modela za vsak posamezen vzorec; zapisovanje rezultatov modela (izhodi). Porazdelitev, ki jo tako pridobimo za izhode modela, opisuje negotovost glede stroškovne učinkovitosti.
6. Učinek neparametriziranih negotovosti je treba predstaviti z uporabo ločenih analiz, ki upoštevajo celovit razpon verjetnih scenarijev [36,37].
  - 6.1. Kjer je izvedljivo, je treba PSA izvesti znotraj vsakega scenarija, da se ustvarijo probabilistični ICER. PSA, uporabljena za specifičen scenarij, omogoča oceno potencialnih koristi zbiranja dodatnih dokazov, če seta scenarij šteje za verjetnega. Ko pa več kot en scenarij lahko predstavlja verjetno možnost, bo prišlo do negotovosti tako znotraj kot med scenariji. "Težavnost" scenarijev je mogoče izrecno določiti z dodeljevanjem verjetnosti, ki določajo, kako verjetno se šteje, da je vsak scenarij dejansko resničen [38,39].
7. Rezultati ravni negotovosti pri odločitvah morajo biti predstavljeni za razpon vrednosti pragov stroškovne učinkovitosti, bodisi v obliki tabele, ki prikazuje verjetnost, da bo posamezna alternativa stroškovno učinkovita, bodisi s pomočjo krivulj sprejemljivosti stroškovne učinkovitosti (CEAC), ki prikazujejo verjetnost, da bo nova tehnologija stroškovno učinkovita (y-os) glede na različne prage stroškovne učinkovitosti (x-os) [24].
  - 7.1. Računalniške metode in/ali platforme, ki so bile izbrane za implementacijo ustreznega modela stroškovne učinkovitosti, lahko predstavljajo izzive pri izvedbi PSA. Uporaba modelnih struktur, ki omejujejo izvedljivost PSA, mora biti ustrezno

utemeljena. Izbira "preferirane" modelne strukture ali programske platforme ne sme omejiti ustrezne opredelitve negotovosti v modelu.

## Kvantifikacija posledic negotovosti

8. Da bi ugotovili morebitne posledice negotovosti, lahko uporabimo preprosto širitev PSA, imenovano pričakovana vrednost popolnih informacij (EVPI) [35,40]. EVPI se ocenjuje na pacienta, vendar je pomembno, da se ta vrednost poveča, da odraža populacijo, ki je upravičena do zdravljenja v zdravstvenem sistemu – EVPI za celotno populacijo. To predstavlja pričakovane izgube za zdravstveni sistem, ki izhajajo iz negotovosti, in se šteje za pomembno, ko so večje od stroškov nadaljnjih raziskav, potrebnih za omilitev takšne negotovosti.
  - 8.1. Ocenjeni podatki o upravičeni populaciji, ki se uporabljajo za povečanje EVPI, morajo biti skladni s tistimi, ki so predstavljeni v analizah vpliva na proračun. Vendar pa morajo te upoštevati tudi dejstvo, da se tehnologija uporablja v okviru nacionalne zdravstvene službe največ 10 let, kar se lahko zmanjša, če se drugi viri negotovosti razjasnijo skozi čas.
  - 8.2. Oceniti je treba EVPI (in EVPI za populacijo) za razpon vrednosti pragov stroškovne učinkovitosti in za razpon cen nove tehnologije. Te ocene je treba predstaviti tako v monetarnih enotah (čiste monetarne koristi) kot tudi v zdravstvenih enotah (čiste zdravstvene koristi). Namen teh analiz je identificirati razpon cen nove tehnologije, za katerega so raziskave koristne, ob upoštevanju alternativnih vrednosti pragov stroškovne učinkovitosti.
9. Ker so negotovosti predstavljene kot scenariji, ni smiselno preprosto tehtati povprečja pričakovanih posledic negotovosti prek teh scenarijev. Preprosto tehtanje povprečja lahko podcenjuje ali precenjuje združene posledice negotovosti znotraj in med scenariji [62, 63]. Pravilen izračun zahteva, da se verjetnosti, ki temeljijo na verjetnosti, da je vsak scenarij resničen, neposredno uporabijo na izhode PSA in ne na povprečne vrednosti. Čeprav ta proces ne zahteva dodatne simulacije in je hiter ter enostaven za izvedbo, zahteva bodisi, da so verjetnosti vnaprej izrecno določene bodisi, da so ocenjeni rezultati za razpon verjetnosti [38,39].

## Prepoznavanje ključnih virov negotovosti ter izvedljivost in vrednost prihodnjega raziskovanja

10. Ključno je identificirati specifične vire negotovosti, ki imajo pomemben vpliv na rezultate analize, saj so na teh negotovostih pogosto utemeljena nadaljnja raziskovanja in zbiranje podatkov.
  - 10.1. Najpreprostejši pristopi za prepoznavanje pomembnih virov negotovosti vključujejo univariantne (enovrstične) analize, analize najboljšega in najslabšega primera ter multivariantne analize občutljivosti (na primer, dvo-vrstične analize). Razponi spremenljivk v teh analizah morajo temeljiti na verjetnih vrednostih parametrov, kar omogoča kvantifikacijo negotovosti. Vendar je pomembno opozoriti, da te analize ne obravnavajo celotne negotovosti, saj ne upoštevajo vseh parametrov kot negotovih ter ne odražajo relativne pomembnosti posameznih virov negotovosti. Kljub tem omejitvam je priporočljivo, da se te analize vedno izvedejo zaradi njihove enostavnosti in pregleden način predstavljanja rezultatov.
  - 10.2. Ocena parcialne pričakovane vrednosti popolnih informacij (EVPPi) se lahko uporablja za ključne parametre ali skupine parametrov, katerih negotovost najbolj prispeva k skupni negotovosti v odločitvenem procesu. EVPPi omogoča prepoznavanje virov negotovosti, ki imajo največji vpliv na rezultate modela, ter

oceno smiselnosti zbiranja dodatnih podatkov za zmanjšanje te negotovosti [33, 36, 37]. Tako je mogoče oceniti, ali so raziskave, usmerjene v določene raziskovalne vprašanja, ekonomsko upravičene, pri čemer se EVPPI primerja z ocenjenimi stroški pridobivanja teh dodatnih dokazov.

**10.3.** Pri negotovostih, predstavljenih kot scenariji, je treba upoštevati negotovost tako znotraj posameznih scenarijev kot tudi med njimi. Analiza iz točke 10.2 se lahko uporabi za kvantifikacijo posledic negotovosti, povezane z različnimi scenariji, saj omogoča oceno, kaj bi lahko pridobili, če bi imeli zanesljive dokaze za ločitev med alternativnimi scenariji, tj. kateri scenarij je najbolj verjeten v realnem svetu.

- 11.** Ko so pomembne negotovosti prepoznane, je treba določiti seznam prioritet za prihodnje raziskave. Pri tem je treba upoštevati naslednje dejavnike:

**11.1. Izvedljivost raziskave:** pomembno je oceniti izvedljivost izvedbe raziskave, še posebej, kadar je tehnologija že priporočena za uporabo v zdravstvenem sistemu. V tem kontekstu je treba zagotoviti, da so raziskave praktično izvedljive, ob upoštevanju obstoječih virov in časovnih okvirov, ki so potrebni za zbiranje novih podatkov.

**11.2. Nepovratni stroški uvedbe tehnologije:** če uvedba tehnologije v zdravstveni sistem vključuje pomembne nepovratne stroške, je treba te stroške upoštevati, saj lahko vplivajo na stroškovno učinkovitost, če bi bila odločitev v prihodnosti spremenjena. Nepovratni stroški so tisti, ki se ne morejo povrniti, ne glede na morebitne spremembe v prihodnjih odločitvah ali podatkih.

**11.3. Možnost sprememb v okoliščinah skozi čas:** pomembno je upoštevati, da se okoliščine lahko spremenijo skozi čas, kar lahko vpliva na vrednost dokazov. Na primer, uvedba generičnih zdravil, ki bi lahko povzročila znatne znižanja cen, pojav novih alternativnih zdravljenj ali spremembe v zdravljenju pacientov, vse to lahko vpliva na stroškovno učinkovitost obravnavane tehnologije. Prav tako je treba spremljati relevantne tekoče študije in raziskave, ki bi lahko pripomogle k razjasnitvi negotovosti. Pomembno je oceniti, kdaj se pričakuje, da se bodo te spremembe zgodile, da bi bilo mogoče pravočasno prilagoditi obstoječe analize (glej 8).

## 1.14. Validacije

Validacija modela je ključen postopek za zagotavljanje, da so rezultati modela zanesljivi, verodostojni in da jih je mogoče prenesti v slovenski kontekst. To vključuje celovit pregled vseh komponent razvoja modela, vključno s konceptualnim modelom, izbiro vhodnih podatkov, elektronsko implementacijo modela in izidi, ki jih model generira.

Pri validaciji modela je pomembno preveriti tudi prenosljivost in posplošljivost napovedi modela na slovenske razmere, saj se lahko različni dejavniki (npr. specifičnosti zdravstvenega sistema, epidemiološki podatki, socio-ekonomski dejavniki) v drugih državah razlikujejo od slovenskih. Za to je lahko v pomoč vključevanje slovenskih strokovnjakov, ki imajo specifično znanje o lokalnem kontekstu in zdravstvenem sistemu.

Če je bil model že validiran v okviru drugih regulatornih organov ali na drugih območjih, lahko validacija v slovenskem okolju vključuje osredotočanje le na specifične parametre, ki so pomembni za slovenski kontekst. To omogoča, da se proces validacije optimizira, pri čemer se hkrati ohrani integriteta modela in njegove napovedi v novem okolju.

1. Validacija modela je ključnega pomena za vzpostavitev zaupanja v rezultate odločitev, ki temeljijo na modelu. Zlasti mora validacija zagotoviti, da model doseže svojo predvideno nalogo, ustreza zahtevam za odgovor na specifični odločitveni problem in je bil pravilno implementiran in deluje v skladu s svojimi specifikacijami [41].
2. Proces validacije modela in njegovih rezultatov mora biti temeljito opisan v predložitvi. Eden od primerov metodologij za validacijo modela, ki jih je mogoče uporabiti, je proces razvila Skupina za oceno stanja validacije zdravstveno-ekonomskih odločitev (AdViSHE) [42], čeprav uporaba tega pristopa ni obvezna.
3. Za modele, ki so že bili validirani s strani drugih evropskih regulativnih organov za enak odločitveni problem, se lahko zgoraj navedena točka 2 osredotoči le na validacijo parametrov in predpostavk, specifičnih za slovenski kontekst.
4. Opis validacije mora vključevati naslednje komponente:
  - 4.1. Validacija konceptualnega modela
  - 4.2. Validacija vhodnih podatkov
  - 4.3. Validacija računalniškega modela (vključno s kodo za implementacijo modela)
  - 4.4. Validacija izidov modela.
5. Poleg tega mora biti računalniška koda modela ustrezno označena, da omogoči njeno preiskavo in zagotovi preglednost ter sledljivost pri pregledu modela.
6. Pri oceni "face-validity" vhodnih podatkov in rezultatov modela v kontekstu specifičnega zdravstvenega sistema je treba primerjati rezultate modela z zunanji empiričnimi podatki (npr. opazovalni podatki). V primeru morebitnih neskladnosti morajo biti te razlike identificirane in ustrezno pojasnjene. Če empirični dokazi, specifični za slovenski kontekst, niso na voljo, je možno uporabiti strokovno mnenje za oceno prenosljivosti rezultatov modela na ta kontekst.
7. Strokovnjaki morajo poskušati identificirati morebitne pomembne razlike med izidi modela in tistimi, ki bi jih bilo mogoče pričakovati v slovenski klinični praksi. Če so razlike ugotovljene, je priporočljivo, da se negotovosti kvantitativno pridobijo z uporabo

formalnega postopka "elicitation" (pridobivanje informacij), pri čemer bi bilo smiselno upoštevati potrebo po dodatnem raziskovanju teh spremenljivk in njihovih vrednosti.

## 1.15. Diskontna stopnja

Diskontiranje v okviru ocene stroškovne učinkovitosti je postopek, pri katerem se prihodnje stroške in koristi prilagodijo na njihovo vrednost v sedanjem trenutku, da se upošteva časovni horizont. To pomeni, da se vrednost prihodnjih stroškov in koristi zmanjša, ker se predpostavlja, da imajo denar in koristi v prihodnosti manjšo vrednost kot tisti, ki so na voljo danes. Diskontna stopnja, ki se običajno uporablja, je pogosto določena s strani pristojnih organov ali strokovnih smernic in je ključna za primerjavo različnih zdravstvenih tehnologij v smislu stroškovne učinkovitosti.

Diskontiranje je pomembno, ker pomaga zagotoviti pravično oceno stroškov in koristi, ki nastanejo skozi čas, ter omogoča primerjavo različnih možnosti zdravljenja ob upoštevanju časovnega okvira. To omogoča tudi upoštevanje dolgoročnih učinkov in stroškov, ki so ključni za odločanje o novih tehnologijah.

1. **Diskontna stopnja** je ključna v analizi stroškovne učinkovitosti, saj predstavlja oportunitetne stroške za družbo, ki uporablja razpoložljive zdravstvene vire. Ti viri bi lahko bili alternativno naloženi v druge sektorje gospodarstva, ki bi prinesli pozitivne donose. Sledi se praksam številnih evropskih držav, kjer se uporablja znižana obrestna mera. Za ta namen je bila določena letna diskontna stopnja, ki se uporablja za diskontiranje vseh stroškov in posledic. Običajno je njena vrednost 3,5 %.
2. **Konsistentnost časovnega obdobja**: da bi zagotovili primerljivost, morajo biti stroški in koristi obravnavani v okviru enakega časovnega obdobja. To pomeni, da je treba vse stroške in koristi upoštevati v istem časovnem okviru, saj bi različno časovno obdobje lahko izkrivilo rezultate analize.
3. **Diskontiranje stroškov in koristi**: vse stroške in posledice je potrebno posodobiti po letni stopnji 5 %, kar pomeni, da se bodo prihodnji stroški in koristi znižali na sedanje vrednosti, da bodo lahko primerljive med seboj. Ta postopek omogoča, da so vrednosti stroškov in koristi primerljive in omogoča pravilno oceno stroškovne učinkovitosti skozi čas.

# 1.16. Predstavitev rezultatov stroškovne učinkovitosti

Vse intervencije je treba ovrednotiti v okviru celovite inkrementalne analize stroškovne učinkovitosti. Prikaz rezultatov mora temeljiti na probabilističnih izračunih za referenčni primer, ključne scenarije ter analize relevantnih podskupin populacije. Rezultati morajo biti razčlenjeni po zdravstvenem stanju in kategorijah stroškov, kot so na primer:

- stroški pridobitve in implementacije zdravstvene tehnologije
- stroški spremljanja in obvladovanja neželenih dogodkov
- drugi neposredni in posredni stroški, relevantni za zdravstveni sistem.

Kadar je v analizo vključenih več kot dve intervenciji, je treba izvesti zaporedni izračun stroškov, pričakovanih izidov ter vseh relevantnih inkrementalnih kazalnikov. Takšna analiza omogoča identifikacijo intervencij, ki tvorijo mejno stroškovno učinkovito EF črto (efficiency frontier), ter ločevanje tistih intervencij, ki so dominantne ali podaljšano dominantne in zato izključene iz nadaljnje obravnave.

Za podporo odločanju mora biti ekonomska ocena dopolnjena z analizami scenarijev, ki preučujejo vpliv različnih cenovnih točk nove tehnologije na stroškovno učinkovitost v celotni ciljni populaciji in relevantnih podskupinah. Ti scenariji naj izhajajo iz predpostavk osnovnega primera ter vključujejo tudi scenarije, ki jih predlagajo slovenski strokovnjaki kot ključne za presojo ekonomske vrednosti tehnologije v kontekstu slovenskega zdravstvenega sistema.

1. **ICER kot osnovni kazalnik stroškovne učinkovitosti:** v okviru analize stroškovne učinkovitosti je priporočljivo, da so rezultati predstavljeni kot ICER, ki se izračuna kot razlika v pričakovanih stroških med dvema primerjanima intervencijama, deljena z razliko v pričakovanih zdravstvenih izidih. ICER omogoča analizo, ali dodatni stroški nove intervencije prinašajo sorazmerne koristi v smislu izboljšanih zdravstvenih izidov. Če se primerja več kot dve intervenciji, je treba rezultate obravnavati zaporedno in izračunati vse relevantne inkrementalne kazalnike, da se identificirajo intervencije, ki so na meji stroškovne učinkovitosti, kot tudi tiste, ki so predmet dominacije ali podaljšane dominacije (tiste, ki niso stroškovno učinkovite v primerjavi z drugimi intervencijami).
2. **Uporaba probabilističnih metod in analiza negotovosti:** v nelinearnih odločitvenih modelih so probabilistične metode najprimernejše za oceno stroškov in pričakovanih posledic, saj omogočajo upoštevanje negotovosti in variabilnosti vhodnih parametrov. Pričakovani rezultati stroškovne učinkovitosti, pridobljeni iz PSA, so zaželeni in naj bodo predstavljeni za referenčni primer, scenarije in analize podskupin. V primerih, ko pomanjkanje linearosti ne povzroči pomembnih razlik med probabilističnimi in determinističnimi rezultati, je mogoče v poročilu prikazati probabilistične rezultate samo za referenčni primer, medtem ko za preostale analize predložimo deterministične rezultate.
3. **Predstavitev rezultatov s predlagano začetno ceno:** vlagatelj mora v študiji ekonomske ocene predstaviti rezultate stroškovne učinkovitosti na podlagi predlagane začetne cene nove tehnologije. Rezultati naj vključujejo ICER, ki je izračunan z

inkrementalno analizo, ter skupne pričakovane stroške in zdravstvene izide primerjanih intervencij. Ti rezultati naj bodo predstavljeni z in brez diskontiranja, kadar je to primerno.

- **Razčlenjeni in agregirani rezultati**

Rezultati ključnih analiz (referenčni primer, relevantni scenariji in analize podskupin) naj bodo predstavljeni tako v agregirani kot razčlenjeni obliki (po zdravstvenem stanju). V poročilu naj bo vključena tabela, ki prikazuje ocene pridobljenih let življenja, deleže umrlih (ob različnih časovnih točkah) in pogostnost izbranih kliničnih dogodkov, ki jih model napoveduje. Stroški naj bodo razčlenjeni po kategorijah (npr. stroški pridobitve tehnologije, stroški upravljanja, spremljanje neželenih dogodkov itd.). Razčlenjeni rezultati se lahko predstavijo samo za referenčni primer, vendar mora biti odločitev, da se ne prikažejo za preostale analize, ustrezno utemeljena.

4. **Določitev praga stroškovne učinkovitosti:** za podporo odločanju je ključnega pomena določiti ceno, pri kateri ICER nove tehnologije doseže prag stroškovne učinkovitosti. Prag stroškovne učinkovitosti naj bo v razponu med 10.000 EUR in 100.000 EUR na pridobljen QALY. Ta cena se določi z izvajanjem univarijantne analize občutljivosti na ceno nove tehnologije, pri čemer so vsi drugi parametri konstantni. To analizo je treba izvesti tudi za vse podskupine in različne scenarije analize.

- **Primerjava širše uporabe z omejeno uporabo**

Odločanje bo podprto z analizo primerjave zdravstvenih stroškov in posledic širše uporabe v celotni ciljni populaciji (višji obseg pri nižji ceni) z rezultati, ki izhajajo iz omejene uporabe v bolj stroškovno učinkovitih podskupinah (manjši obseg pri višji ceni). Ta analiza omogoča boljše razumevanje ekonomskih posledic širše implementacije tehnologije.

5. **Identifikacija cene, pri kateri EVPI ni več pomemben:** za podporo kvantifikaciji negotovosti je pomembno določiti ceno, pri kateri EVPI ni več pomemben. To analizo je treba izvajati z upoštevanjem razpona alternativnih pragov stroškovne učinkovitosti med 10.000 EUR in 100.000 EUR na QALY pridobljen. Kot pri prejšnjih primerih se cena določi z izvajanjem univarijantne analize občutljivosti na ceno nove tehnologije, pri čemer so vsi drugi parametri konstantni. To analizo je treba izvajati tudi za vse obravnavane podskupine in scenarije analize, da se zagotovi natančna kvantifikacija negotovosti in podpre sprejemanje odločitev na podlagi jasnih informacij.

# 1.17. Negotovost in ponovna ocena

Rezultati analize negotovosti bodo služili kot podlaga za določitev prioriternih področij, kjer je potrebna dodatna generacija dokazov za podporo formalnim zahtevkom po dopolnitvi podatkov v okviru ponovne ocene. Ti dodatni dokazi lahko vključujejo sekundarne analize obstoječih podatkovnih virov, poročanje o vmesnih ali podaljšanih rezultatih tekočih študij (npr. podaljšanje randomiziranih kliničnih preskušanj) ter načrtovano zbiranje novih podatkov, zlasti za izboljšanje ocen stroškovne učinkovitosti, klinične koristnosti ali vpliva na proračun.

1. Rezultati analiz negotovosti (poglavje 1.13) morajo biti uporabljeni za oblikovanje seznama prioritet za dodatne potrebe po dokazih, katerih namen je podpreti formalne zahtevke za zbiranje dodatnih dokazov (ki jih je treba predložiti v fazi ponovne ocene). Aktivnosti zbiranja dodatnih dokazov lahko vključujejo sekundarne analize obstoječih podatkovnih virov, poročanje o vmesnih ali podaljšanih rezultatih tekočih študij ter načrtovano zbiranje novih podatkov. Kadar negotovosti ni mogoče kvantificirati – na primer v primeru potencialne pristranskosti zaradi uporabe enokrakega (nekontroliranega) kliničnega preskušanja – mora biti ta vir negotovosti jasno prepoznan kot ključen za načrtovanje nadaljnjega zbiranja dokazov.
2. Na podlagi razpoložljivih dokazov o klinični učinkovitosti in stroškovni učinkovitosti mora predlagatelj pripraviti tabelarni pregled ključnih virov negotovosti, razvrščenih po pomembnosti za odločanje. Prikaz mora slediti predlogi v Tabeli 2 (glej prilogo) ter vključevati naslednje elemente:
  - **stolpec 1:** opredelitev vira negotovosti,
  - **stolpec 2:** referenca na poglavja v dokumentaciji, ki podrobno obravnavajo identifikacijo posameznega vira negotovosti,
  - **stolpec 3:** ocena izvedljivosti dodatnega zbiranja dokazov,
  - **stolpec 4:** predlog optimalne raziskovalne zasnove za naslovitev negotovosti,
  - **stolpec 5:** informacija o obstoju relevantnih tekočih študij ter predvideni časovni okvir poročanja rezultatov.

V okviru predloženega gradiva mora podjetje izpolniti tudi kontrolni seznam iz Tabele 3 v prilogi, prilagojenega specifikam slovenskega sistema določanja cen na podlagi neposrednih pogajanj.

3. Ena od postavk v kontrolnem seznamu se nanaša na presojo nepovratnih stroškov za zdravstveni sistem. Ti stroški in njihov pomen v okviru odločevalskega procesa so podrobneje predstavljeni v [43], spodaj pa je povzetek ključnih vidikov:
  - Nepovratni stroški predstavljajo izdatke, ki jih po izvedbi ni mogoče povrniti, tudi v primeru kasnejše spremembe odločitve. Ti stroški vključujejo investicije v opremo, infrastrukturo ali usposabljanje kadra. Pomembno je poudariti, da tudi brez klasičnih investicijskih izdatkov številne nove zdravstvene tehnologije predstavljajo tvegan investicijski profil – začetni stroški zdravljenja presegajo takojšnje zdravstvene koristi, finančni in zdravstveni 'dobički' pa se akumulirajo šele v daljšem časovnem obdobju.

- V pogojih odločevalske negotovosti obstaja možnost, da se odločitev o odobritvi tehnologije revidira po prejemu dodatnih relevantnih dokazov. Če so bili v vmesnem času že izvedeni znatni nepovratni stroški, je smiselno razmisliti o začasni zadržanosti odločitve o odobritvi, da se prepreči angažiranje nepovratnih virov pred razjasnitvijo ključnih negotovosti.
4. Postopek ponovne ocene postane relevanten tudi v primerih, ko pride do sprememb okoliščin, ki lahko pomembno vplivajo na predhodno oceno ekonomske vrednosti tehnologije. Sem sodijo spremembe v ceni obravnavane tehnologije ali njenih primerjalnikov, vstop novih primerjalnikov na trg, spremembe v standardni klinični praksi ali novi klinični dokazi, ki vplivajo na oceno relativne učinkovitosti. V takih primerih mora vlagatelj ponovno predložiti posodobljene dokaze o klinični in stroškovni učinkovitosti, kjer je to relevantno.

# 1.18. Analiza finančnih vplivov in analiza minimizacije stroškov

Ekonomske ocene ocenjujejo sprejemljivost intervencije, tj. ali ponuja vrednost za denar. Po drugi strani pa analize finančnih vplivov (BIA) pomagajo določiti, ali si lahko privoščimo določeno intervencijo, tj. ali imamo proračune za izvajanje in/ali povračilo intervencije. Slika 1 prikazuje pregled podobnosti in razlik med analizo za stroškovno učinkovitost in analizo finančnih vplivov. Slednja se osredotoča na oceno finančnih posledic uvedbe nove zdravstvene intervencije. Izvaja se z vidika nacionalnega zdravstvenega sistema in mora zajemati stroške povezane tako z novo intervencijo kot z izbranim primerjalnikom, istim kot v ekonomski oceni. Če nova zdravstvena tehnologija obstoječo prakso v celoti nadomesti, jo delno zamenja ali se ji doda, mora analiza vključevati scenarije nadomestitve trenutne prakse. BIA mora temeljiti na velikosti populacije, ki potrebuje zdravljenje, pri čemer je treba upoštevati:

- prevalenco za oceno trenutnega bremena bolezni in
- incidenco za oceno novih primerov v prihodnosti, skladno s klinično oceno.

Časovno obdobje analize mora zajemati vsaj dve leti ali več, odvisno od narave zdravstvene tehnologije. Pomembno je, da se stroški nove tehnologije prikažejo ločeno in pregledno.

1. Analiza finančnih vplivov ali analiza vpliva na proračun (BIA) dopolnjuje ekonomsko oceno in je ne sme nadomestiti. Medtem ko ekonomska ocena vključuje stroške in zdravstvene posledice, se BIA osredotoča izključno na finančne posledice sprejetja določene intervencije. Kljub temu pa so v kontekstu omejenih javnih sredstev za zdravstvo te finančne posledice ključne za načrtovanje proračuna in napovedovanje stroškov.
2. Ker je BIA namenjena odločanju znotraj zdravstvenega sistema, mora upoštevati perspektivo ZZZS oziroma plačnika. Če je primerno, lahko zajame tudi državno perspektivo, npr. če bolezen povzroča stroške ali prihranke za sistem socialne varnosti. V vsakem primeru mora biti analiza ločeno predstavljena za ZZZS in za druge sektorje proračuna.
3. BIA mora primerjati trenutno klinično prakso s pričakovano prakso po uvedbi nove intervencije. Upoštevati mora stroške primerjalnikov iz ekonomske ocene. Če nova tehnologija nadomešča obstoječo prakso, je treba jasno predstaviti realistične scenarije glede nadomestitve in opisati različne možnosti odziva zdravstvenih strokovnjakov ter adherence oziroma sodelovanja pacientov pri zdravljenju.
4. Potrebno je oceniti stopnjo uvedbe nove tehnologije (npr. stopnja odkrivanja / diagnosticiranja, delež populacije, ki naj bi uporabljal tehnologijo, skladnost/zavzetost zdravljenja, tržni delež itd.). Ocenjene vrednosti je treba utemeljiti. Tržni delež se nanaša na dva vidika:
  - tržni delež, ki kaže, v kolikšni meri lahko nova tehnologija nadomesti obstoječo alternativo. Na primer, uvedba nove naprave lahko nadomesti obstoječe zdravljenje. Ta tip tržnega deleža mora biti vključen v BIA. Ključen dejavnik pri tem je nadomestitev drugih intervencij z novo alternativo.

- tržni delež lahko tudi pokaže, kateri del trga bodo zavzeli različni konkurenti določene intervencije. Na primer, če je intervencija povrnjena, koliko trga si bodo razdelila podjetja A, B, C in druga, ki ponujajo tak izdelek? BIA mora najprej izračunati vpliv povračila intervencije, ne pa zgolj lastnega izdelka. Tovrstne dodatne informacije se lahko predstavijo ločeno, še posebej, če so cene konkurentov različne.
5. BIA mora temeljiti na oceni ciljne populacije, ki jo je treba zdraviti (prevalenca), ter novih primerov (incidenca), ki bodo potrebovali zdravljenje v prihodnje. Ocene morajo odražati odobreno indikacijo in potek bolezni (npr. možnost ozdravitve, ponovitve, napredovanja ali zapletov). Podatki so lahko pridobljeni iz epidemioloških študij, registrov, administrativnih baz ali mnenj strokovnjakov ter morajo biti usklajeni s klinično oceno. Če obstaja več pomembnih podskupin populacije, je treba pripraviti in poročati tako BIA za posamezne podskupine kot agregirano BIA za splošno ciljno populacijo.
  6. Posebno pozornost je treba nameniti razvoju velikosti ciljne populacije skozi čas, z in brez nove tehnologije. Če natančne ocene velikosti populacije ni mogoče pripraviti, se priporoča izvedba BIA za število pacientov, ki ga je mogoče enostavno ekstrapolirati (npr. 100 pacientov). Uporaba te možnosti mora biti utemeljena. Pomembno je upoštevati spremembe v pojavnosti (incidenci) in razširjenosti (prevalenci). Na primer, če pričakujemo podaljšanje preživetja, je treba upoštevati povečanje prevalence določene bolezni. Prav tako je treba upoštevati spremembe v resnosti bolezni. Na primer, presejalni program lahko odkrije več pacientov z določeno boleznijo in povzroči premik v prepoznavanju bolezni v zgodnejši fazi v primerjavi s stanjem brez presejanja.
  7. Namen BIA je zagotoviti zanesljive in uporabne ocene stroškov za kratkoročno proračunsko načrtovanje. Zato mora biti časovni okvir omejen, da se zmanjša negotovost dolgoročnih napovedi (epidemiološke spremembe, razvoj bolezni, nove terapije). Priporočeni časovni okvir je dve leti, kar omogoča, da diskontiranje ni potrebno. Rezultati BIA analize se prikažejo z uvedbo ali brez uvedbe nove zdravstvene tehnologije
  8. V analizi morajo biti zajeti stroški skladno z izbrano perspektivo. Tako stroški produktivnosti niso vključeni, vključeni pa so stroški ZZZS in države. Vsi zdravstveni stroški morajo biti prikazani ločeno, še posebej stroški nove tehnologije. Fiksni stroški (npr. osebje, oprema) se ne vključujejo, razen če so neposredno vezani na novo tehnologijo. Finančni prenosi med ravnmi odločanja, zlasti iz ZZZS na državo, morajo biti prav tako prikazani.

	<b>CEA</b>	<b>BIA</b>
<b><i>zastavljeno vprašanje</i></b>	Ali je intervencija sprejemljiva?	Ali si intervencijo lahko privoščimo?
<b><i>perspektiva</i></b>	zdravstvena zavarovalnica (ZZZS)	
<b><i>tarčna populacija</i></b>	zaprta	odprta
<b><i>primerjalnik</i></b>	učinkovitost	trenutno zdravljenje
<b><i>strošek</i></b>	neposredni stroški povezani z zdravljenjem	
<b><i>izidi zdravljenja</i></b>	vključeni	niso vključeni
<b><i>časovni horizont</i></b>	dokler so inkrementalni stroški ali izidi generirani	do stabilnega stanja
<b><i>modeliranje</i></b>	drevo določanja, Markovski model	
<b><i>negotovosti</i></b>	enosmerna in probabilistična občutljivostna analiza, analiza scenarijev, analiza podskupin	
<b><i>diskontiranje</i></b>	do 5%	brez
<b><i>predstavitev rezultatov</i></b>	ICER, QALY, CE ravnina, CEA krivulja, občutljivostna analiza	letni vpliv na proračun z ali brez nove tehnologije, razčlenjen in agregiran vpliv, občutljivostna analiza

Slika 1: Primerjava analiz stroškovne učinkovitosti (CEA) in analiza finančnih vplivov (BIA) v kontekstu podobnosti in razlik [4].

## 2. Pravičnost v nekliničnem vrednotenju

Izhodišče za vse ekonomske ocene mora biti priznanje in spoštovanje horizontalne in vertikalne pravičnosti. Prva zahteva, da se ljudi s podobnimi (etično pomembnimi) značilnostmi obravnava enako, medtem ko druga dopušča, da se ljudi z različnimi (etično pomembnimi) značilnostmi obravnava različno. Glede na družbeni vidik odločanja, ki ga zavzemajo ta Navodila, je spoštovanje obeh oblik pravičnosti ključnega pomena. Kadar raziskovalec ali odločevalec sprejme določeno stališče glede vertikalne pravičnosti – na primer, ko se razmišlja o analizah podskupin – je nujno, da se hkrati spoštuje tudi horizontalna pravičnost.

Uporaba QALY-jev (let življenja prilagojenih kakovosti) je združljiva s ciljem povečanja vrednosti zdravstvenih učinkov, kjer je vrednost učinkov neodvisna od značilnosti posameznika, ki te učinke prejme, zdravstvenega stanja, ki se zdravi, in tehnologije, ki to omogoča. Vendar je splošno priznано, da to verjetno ni edini cilj odločevalcev v zdravstvu. Odpravljanje zdravstvenih razlik in skrb za pravičnost sta dodatna cilja zdravstvene politike.

Pravičnost se tukaj nanaša na pojme pravičnosti in se lahko obravnava z vidika zdravja in zdravstvenega varstva. Skupna točka večine definicij zdravstvene pravičnosti je, da so določene razlike v zdravju ali zdravstvenem varstvu (ne)pravične. V kontekstu zdravja se pravičnost nanaša na presojo pravičnosti razporeditve zdravstvenih izidov in izkušenj v populaciji. Pri zdravstvenem varstvu pa se skrb za pravičnost nanaša na pravično razdelitev virov (v obliki intervencij, tehnologij itd.) med posameznike ali skupine.

V ekonomskih ocenah v zdravstvu je bil primarni fokus na pravičnost tradicionalno usmerjen v zdravstvene izide; prevladujoča praksa je implicitno pripisovala enako družbeno vrednost enoti izboljšanja zdravja, ne glede na to, kdo prejme korist. Na primer, v kontekstu analize stroškovne učinkovitosti (CUA) se domneva, da imajo QALY-ji, pridobljeni v socialno prikrajšanih skupinah, enako družbeno vrednost kot tisti iz privilegiranih skupin: QALY za žensko, pripadnika avtohtonega ljudstva, revno osebo ali bolnika šteje enako kot za moške, neavtohtone, premožne ali zdrave osebe.

To predpostavko pa je mogoče ublažiti. Skrbi glede nepravične razporeditve zdravstvenih izidov je mogoče teoretično nasloviti z uporabo različno uteženih izidov, pri čemer se zdravstvenim koristim za prikrajšane skupine pripisuje večja vrednost. Posledično bodo intervencije, usmerjene v prikrajšane skupine, ob nespremenjenih drugih pogojih, videti stroškovno učinkovitejše.

Mednarodno je bilo veliko storjenega za razumevanje družbenih pogledov na to, katere osebne značilnosti so v kontekstu zdravstva etično pomembne. Med možne značilnosti sodijo starost, spol, socialno-ekonomski status, dostopnost alternativnih terapij in pogostost bolezni. Na primer, t. i. argument "poštenih let" (Fair Innings), ki ga je predstavil Alan Williams, predlaga, da se življenjska izkušnja zdravja lahko uporablja kot osebna značilnost za razlikovanje med prejemniki zdravstvenih intervencij. [44] Tisti, ki so že doživeli dolgo in zdravo življenje, ne bi smeli imeti dodatne prednosti; nasprotno, zdravstveni dobitki v zgodnjem življenju ali pri tistih, ki so trpeli zaradi slabega zdravja, naj bi imeli večjo vrednost.

V kontekstu uteži za pravičnost se opozarja na temeljno načelo ekonomske ocene, **alternativni strošek**, ki zahteva upoštevanje značilnosti tako tistih, ki pridobijo, kot tistih, ki izgubijo.[45] Če se eksplicitno obravnavajo samo značilnosti bolnikov, ki prejemajo novo intervencijo, se implicitno predpostavlja, da tisti, ki nosijo stroške, nimajo posebnih značilnosti in da je njihovo zdravje vredno manj od povprečja. Pomembna je tudi **identifikacija tistih, ki bodo izgubili**. Če teh ne moremo prepoznati, ne moremo vedeti, ali se je vrednost zdravja, ustvarjenega s porabo proračuna zdravstvenega sistema, povečala, zmanjšala ali ostala nespremenjena. Zato ne moremo biti prepričani, da delujemo v skladu s pravičnostjo, ki jo družba ceni, če uteži uporabljamo le za prepoznane prejemnike.

Koristi, tveganja in stroški, povezani z zdravstveno tehnologijo, so pogosto **neenakomerno porazdeljeni po populaciji**. To je lahko posledica razlik v učinkih zdravljenja, tveganjih ali pojavnosti bolezni, dostopu do zdravstvenega varstva ali uporabi tehnologije v posameznih skupinah. Kadar se lahko intervencija izvaja selektivno v določenih podskupinah, se lahko predstavijo podatki o stroškovni učinkovitosti za vsako podskupino posebej. Vsaka analiza podskupin, ki je motivirana z vidika vertikalne pravičnosti, mora biti pojasnjena in utemeljena. Če se stroški in izidi razlikujejo med podskupinami, opredeljenimi po značilnostih, povezanih s pravičnostjo, je to treba poročati, da bodo odločevalci lahko ocenili porazdelitvene učinke vlaganj.

Poleg tega je treba, kadar je mogoče, identificirati tudi skupine, ki bi lahko bile **prikrajšane zaradi uvedbe ali izvajanja intervencije**. To se lahko zgodi, na primer, če sprememba v klinični praksi zahteva, da se bolniki zdravijo doma namesto v bolnišnici, s čimer se stroški in bremena prenesejo na bolnike in njihove neformalne oskrbovalce.

Ker številni odločevalci skrbijo za pravičnost, je treba **ekonomske ocene predstaviti na način, ki omogoča, da se ta skrb odrazi v procesu odločanja**. Zato naj osnovna analiza enako vrednoti vse izide (ne glede na značilnosti ljudi, ki prejmejo zdravstveno korist), vendar naj bodo analize prikazane razčlenjeno, z natančnim opisom ustreznih populacij bolnikov, da se omogoči upoštevanje distribucijskih in pravičnostno povezanih vprašanj.

## 3. Etični vidik

Etični vidiki v vrednotenju zdravstvenih tehnologij predstavljajo ključen dopolnilni element tradicionalnim presojam o učinkovitosti, varnosti, stroškovni učinkovitosti in vplivu na zdravstveni sistem. Pri presoji novih tehnologij je treba poleg kliničnih in ekonomskih meril upoštevati tudi načela pravičnosti, dobrobiti, ne škoditi, avtonomije ter pravične razporeditve omejenih virov. HTA bi moral obravnavati vprašanja, kot so: kdo ima koristi in kdo je lahko negativno prizadet z uvedbo tehnologije, ali so določene skupine zaradi svojih značilnosti (npr. starost, socialno-ekonomski položaj, geografska oddaljenost) zapostavljene, ali tehnologija naslavlja nezadovoljene potrebe marginaliziranih skupin ter ali omogoča dostop tistim z največjimi potrebami. Pravičnost zahteva upoštevanje razlik v dostopu in učinkih med različnimi skupinami ter razmislek o etično pomembnih lastnostih, kot so socialna ranljivost ali pomanjkanje alternativnega zdravljenja. Priporočljivo je, da ocenjevalci in razvijalci tehnologij sistematično vključujejo etične premisleke v svoje presoje, uporabljajo razčlenjene podatke, omogočijo vključevanje deležnikov in transparentno poročajo o možnih etičnih dilemah in kompromisih. Na ta način HTA ne zgolj podpira učinkovito odločanje, ampak tudi krepi legitimnost, sprejemljivost in družbeno pravičnost zdravstvenih odločitev.

Etični vidik se prekriva z vidikom pravičnosti. Pravičnost je lahko razumljena kot del etičnega premisleka, vendar se v HTA pogosto obravnava kot samostojen vidik, saj ima neposredne posledice za oblikovanje politik in razporejanje zdravstvenih virov, medtem ko etika ponuja moralni kompas, pravičnost konkretizira, kako naj bodo koristi in breme zdravstvenih tehnologij pošteno razdeljeni med člane družbe.

Skupno jima je, da temeljita na vrednotah, kot so dostopnost, poštenost, spoštovanje človeškega dostojanstva, in vključujeta moralna razmišljanja o posledicah odločitev v zdravstvu. Oba poudarjata pomen zaščite ranljivih skupin in zmanjševanja neenakosti. Vendar pa se vidika razlikujeta po svojem izhodišču in poudarkih:

- Etični vidik je širši in se ukvarja z moralnimi vprašanji v zvezi z uporabo tehnologije – npr. spoštovanje avtonomije bolnikov, vprašanja soglasja, dostojanstva, zasebnosti, ter tehtanje koristi in škode. Gre za splošne moralne norme in dileme, ki presegajo le vprašanje dostopa.
- Vidik pravičnosti (ali enakosti oz. enakopravnosti) pa se osredotoča zlasti na pravično porazdelitev virov, storitev in koristi zdravstvene tehnologije. Zanima ga, kdo bo imel dostop, kdo bo morda izključen, in kako odločitve vplivajo na družbene neenakosti – npr. med regijami, spoloma, starostnimi skupinami ali socialno-ekonomskimi razredi.

### Metoda za presojno etičnih vidikov

Namen metode je olajšati prepoznavanje tem, pri katerih je smiselno vključiti presojno etičnih vidikov in nato podrobneje predstaviti, kako naj bi ta presoja potekala.[46] Metoda naj ne bi presojala, katera etična stališča so "pravilna", temveč naj bi omogočila razumevanje nasprotujočih si argumentov.

1. Identifikacija tem, ki vključujejo pomembne etične vidike. Ni mogoče analizirati vseh etičnih vprašanj za vse zdravstvene tehnologije. Zato je treba prepoznati tiste, ki posebej izstopajo in jih je pomembno izpostaviti odločevalcem.
2. Merila, povezana z značilnostmi tehnologije:
  - Ali tehnologija vključuje elemente, ki jih obravnava bioetična zakonodaja (npr. uporaba embrionalnih matičnih celic)?
  - Ali vključuje ranljive skupine (otroci, osebe z duševno prizadetostjo)?
  - Ali gre za revolucionarno tehnologijo ali medicinsko inovacijo?
  - Ali učinkovitost ali posledice tehnologije sprožajo etične dileme (npr. presejanje za Downov sindrom)?
  - Ali obstajajo vprašanja neenakosti, diskriminacije ali genetske selekcije?
  - Ali obstaja konflikt med individualnimi preferencami in javnozdravstvenimi koristmi (npr. cepljenje)?
3. Merila, povezana s temeljnimi pravicami:
  - Ali tehnologija lahko ogroža človeško dostojanstvo (npr. odločanje o koncu življenja)?
  - Ali posega v telesno integriteto (npr. sterilizacija, sprememba spola)?
  - Ali omejuje svobodo izbire posameznika?

**Primer vprašanja za etično vrednotenje:**

Ali uporaba genetskega testiranja za določanje tveganja za dedne bolezni pri nerojenih otrocih predstavlja upravičeno preventivno prakso, ali pa odpira vprašanja genetske diskriminacije in selekcije?

## 4. Družbeni vidik

Družbeni vidiki v vrednotenju zdravstvenih tehnologij (HTA) se nanašajo na širše posledice uvedbe določene tehnologije na posameznika, skupnost in družbo kot celoto. V nasprotju s kliničnimi in ekonomskimi kazalniki, ki merijo neposredne učinke na zdravje in stroške, družbeni vidiki zajemajo vpliv na kakovost življenja, socialno vključenost, produktivnost, vsakdanje funkcioniranje bolnikov in njihovih svojcev ter spremembe v organizaciji dela, izobraževanja in drugih družbenih sistemov. Pomembno je oceniti, kako tehnologija vpliva na zmožnost posameznikov za samostojno življenje, vračanje na delo ali sodelovanje v skupnosti. Poleg tega je treba upoštevati morebitne družbene koristi, kot so zmanjšanje bremena neformalne oskrbe, povečana digitalna pismenost ali izboljšani dostop do storitev v oddaljenih območjih. HTA mora vključevati tudi presojo možnih negativnih družbenih posledic, denimo povečanje družbene neenakosti, stigmatizacijo določenih skupin ali povečano obremenitev družinskih oskrbovalcev. Vrednotenje teh vidikov zahteva vključevanje izkušenj bolnikov, javnosti in drugih deležnikov ter uporabo kvalitativnih podatkov in družboslovnih pristopov. S celostno obravnavo družbenih vplivov HTA prispeva k bolj informiranemu, vključujočemu in družbeno odgovornemu odločanju o uvajanju zdravstvenih tehnologij.

Za ustrezno vključitev družbenega vidika v predlog ocene zdravstvene tehnologije je potrebno jasno opisati katere družbene skupine bodo z uvedbo tehnologije posebej pridobile ali bile morebiti prikrajšane (npr. starejši, osebe z invalidnostjo, prebivalci podeželja, neformalni oskrbovalci) ter tudi opredeliti širše družbene učinke tehnologije, kot so vpliv na kakovost življenja, sposobnost za delo, samostojnost, socialno vključenost, breme za družino in skupnost ter dostopnost glede na geografske, ekonomske ali druge okoliščine, pri tem se lahko vključi podatke iz literature, izkušenj uporabnikov ali drugih virov, ki ponazarjajo družbeni vpliv tehnologije ter predstavi pozitivne in morebitne negativne družbene posledice ter predlaga ukrepe za njihovo blaženje.

## 5. Pravni vidik

---

Pravni vidik v vrednotenju zdravstvenih tehnologij zajema presojo, ali je uporaba določene tehnologije skladna z obstoječo zakonodajo, regulativnimi zahtevami, strokovnimi smernicami in pravicami pacientov. Vključuje preverjanje, ali tehnologija izpolnjuje pogoje za registracijo, dovoljenje za promet, varnostne standarde in zahteve glede varovanja osebnih podatkov ter informiranega soglasja. Prav tako je pomembno presoditi, ali uvedba tehnologije lahko vpliva na izvajalce zdravstvenih storitev glede njihovih pravnih obveznosti (npr. odgovornost za napake, spremembe v delovnih nalogah ali licenciranju). V kontekstu temeljnih človekovih pravic je ključno upoštevati pravico do zdravja, nediskriminacijo in enak dostop do zdravstvenih storitev.

---

Zelo pomembno je jasno navesti in opredeliti katere zakonodajne in regulativne okvire tehnologija zadeva (npr. Zakon o zdravilih, Zakon o zdravstveni dejavnosti, GDPR, Zakon o pacientovih pravicah in ali ima tehnologija ustrezna dovoljenja, certifikate (npr. CE oznaka, dovoljenje EMA, odobritev JAZMP) in ali je v skladu z veljavnimi strokovnimi smernicami.

Pomembno je nasloviti morebitne pravne izzive, nejasnosti ali potrebe po spremembi zakonodaje, ki bi omogočila ali olajšala uvedbo tehnologije in kako je pri razvoju tehnologije upoštevano varovanje osebnih podatkov in pridobivanje informiranega soglasja, če je to relevantno ter kakšna so morebitna pravna tveganja za paciente, izvajalce ali sistem in predlagati ukrepe za njihovo obvladovanje.

## 6. Organizacijski vidik

Organizacijski vidik vrednotenja se osredotoča na vpliv nove zdravstvene tehnologije na delovanje zdravstvenega sistema, predvsem z vidika notranje organizacije zdravstvenih ustanov, kadrovskih potreb, infrastrukture in procesov dela. Gre za pomembno komponento v procesu uvajanja novih tehnologij, saj lahko tudi sicer učinkovita tehnologija povzroči težave, če ni ustrezno umeščena v obstoječe delovne tokove.

Z organizacijskega vidika je ključno oceniti, ali so pogoji za uvedbo tehnologije v praksi izpolnjeni in ali bo mogoče zagotavljati učinkovito, varno in trajnostno uporabo v okviru obstoječih zmogljivosti zdravstvenega sistema.

Če so potrebne spremembe je potrebno ovrednotiti, katere organizacijske spremembe so potrebne za uspešno uvedbo tehnologije (npr. dodatno usposabljanje osebja, reorganizacija dela, prilagoditev infrastrukture) ter opredeliti raven zdravstvenega varstva, kjer bo tehnologija uporabljena (primarna, sekundarna, terciarna), in opisati pogoje izvajanja (npr. potreba po digitalni podpori, integracija v obstoječe informacijske sisteme).

Zelo pomembno je izpostaviti ali uvedba tehnologije razbremenjuje ali dodatno obremenjuje izvajalce zdravstvenih storitev ter opisati, kako tehnologija vpliva na sodelovanje med različnimi deležniki v zdravstvenem sistemu, vključno z opisom, ali morda razbremenjuje zaposlene v smislu odpravo določenega dela in morda zato odpravlja pomanjkanje zdravstvenih delavcev.

Če obstaja ovira za uvedbo (npr. pomanjkanje kadra, potreba po naložbah) je dobrodošlo predlagati ukrepe za njihovo odpravo in navesti, ali so bile izvedene kakršne koli analize izvedljivosti (npr. pilotni projekt ali študija vpliva na organizacijo).

## 7. Navzkrižje interesa

Morebitna navzkrižja interesov, ki izhajajo iz vira financiranja, sodelovanj ali zunanjih interesov, morajo biti jasno navedena.

Verodostojnost študije je treba zagotoviti s spoštovanjem pravil neodvisnosti in avtorstva. Zato je treba zagotoviti naslednje podatke:

- celoten seznam avtorjev z njihovimi institucijami
- izjava o morebitnih navzkrižjih interesov zaradi vira financiranja, sodelovanj ali zunanjih interesov, za vsakega zunanjega strokovnjaka, ki je prispeval k vlogi za vrednotenje, npr. z udeležbo v procesih prispevanja podatkov, analiz, mnenj, posvetovanj, itd.
- izjava o subjektih, ki so financirali študijo, o vseh subjektih, ki so prispevali k razvoju študije, ter o prispevkih posameznih avtorjev k študiji.

# Objava in dostopnost

Povzetki HTA so javno dostopni v elektronski obliki na spletnih straneh Javne agencije Republike Slovenije za kakovost v zdravstvu.

# Vključevanje v odločanje

---

HTA podpira odločanje z zagotavljanjem strukturiranih dokazov. Čeprav ne določa, ali naj se tehnologija uvede, omogoča presojo oportunitetnih stroškov in učinkovite rabe sredstev. Vključitev ocene proračunskega vpliva omogoča bolj informirano odločanje o financiranju.

---

Česa HTA ne počne:

Ne predpisuje odločitev, temveč svetuje.

Ni orodje za omejevanje dostopa, temveč za optimizacijo uporabe virov.

Ne določa vrednosti človeškega življenja, temveč ocenjuje, kako najbolje uporabiti omejena sredstva za največjo korist.

# Krepitev zmogljivosti

Za zagotavljanje kakovostnih HTA je nujno vlaganje v usposabljanje kadrov. Znanja s področja HTA bi morala biti vključena v učne načrte zdravstvenih in upravljavskih študijskih programov, usposabljanja pa naj izvajajo javno financirane izobraževalne ustanove.

# Koristne povezave

---

Evropska Komisija, Javno zdravje, Vrednotenje zdravstvenih tehnologij:  
Health technology assessment - Public Health - European Commission

Mednarodna mreža agencij za vrednotenje zdravstvenih tehnologij (INAHTA):  
<http://www.inahta.org/>

Health Technology Assessment International (HTAi) <http://www.htai.org/>

Mednarodno združenje za farmakoekonomiko in raziskave rezultatov (ISPOR):  
<http://www.ispor.org/>

---

# O avtoricah

**Dr. Katarina Beravs Bervar** je izkušena strokovnjakinja na področju farmacije in zdravstvene politike, z doktoratom iz farmacije in izkušnjami v biomedicinskih raziskavah. Svojo kariero je začela leta 1994 na Institutu Jožef Stefan v Ljubljani, kjer je sodelovala pri raziskavah uporabe slikanja z magnetno resonanco, iz česar je objavila tudi številne znanstvene članke. Po zagovoru doktorata leta 1999 in zaključku podoktorskega študija se je zaposlila v farmacevtski industriji. Delovala je v različnih strateških vlogah in se zadnjih 15 let ustalila na področju vrednotenja zdravstvenih tehnologij (HTA), kjer je pridobila znanje in izkušnje za izboljšanje dostopa pacientov do inovativnih zdravljenj. Januarja 2025 se je pridružila Ministrstvu za zdravje Republike Slovenije v Sektorju za vrednotenje zdravstvenih tehnologij za postavitve sistema izvajanja Evropske uredbe o HTA (EU/2021/2282). Julija 2025 je postala vršilka dolžnosti direktorja v novo ustanovljeni Javni agenciji Republike Slovenije za kakovost v zdravstvu (JAKZ). Njene obsežne izkušnje iz farmacevtskega sektorja, skupaj z raziskovalno naravnostjo pomembno prispevajo k spodbujanju na dokazih temelječega odločanja v zdravstvu.

**Dr. Eva Turk, MBA**, je mednarodno priznana raziskovalka na področju zdravstvenih sistemov, digitalnega zdravja, vrednotenja zdravstvenih tehnologij (HTA) in socialnih inovacij. Magistrirala je na Wirtschaftsuniversität Wien, doktorirala iz zdravstvenih ved na Finskem ter pridobila MBA iz zdravstvenega managementa v Avstriji. 2023-2025 je delovala v Kabinetu Ministrstva za zdravje Republike Slovenije, kjer je prispevala k razvoju politik na področju HTA. Trenutno vodi raziskovalno skupino Inclusive Digital Community Care na Univerzi uporabnih znanosti St. Pölten, kjer deluje kot raziskovalka na Centru za digitalno zdravje in socialne inovacije.

Do 2024 je bila izredna profesorica digitalnega zdravja na Univerzi Jugovzhodne Norveške, sedaj na Medicinski fakulteti Univerze v Mariboru. Njeno delo vključuje mednarodne in nacionalne projekte. Je v upravnem odboru HTAi ter Women in Global Health Austria in Norveška, koordinira avstrijski ekosistem digitalnih inovacij pri ECHAlliance Group. Objavila je številne znanstvene članke in redno predava na mednarodnih konferencah.

# Viri in literatura

1. Zakon o zagotavljanju kakovosti v zdravstvu (ZZKZ). Uradni list RS št. 102/2024, 3. december 2024. <https://www.uradni-list.si/1/objava.jsp?sop=2024-01-3196>
2. Pravilnik o vrednotenju zdravstvenih tehnologij. <http://www.jakz.si>
3. Regulation (EU) 2021/2282 on Health Technology Assessment. EUR-Lex 22.12.2021. Regulation - 2021/2282 - EN - EUR-Lex
4. Agencija HTA – KCE, Belgija. [KCE 183 economic evaluations second edition Report update.pdf](#)
5. Agencija HTA – INFARMED, Portugalska. <https://www.infarmed.pt/documents/>
6. European Network for Health Technology Assessment (EUNETHTA). Methods for economic evaluation - a guideline based on current practice in Europe. 2015.
7. Oliveira MD, Mataloto I, Kanavos P. Multi-criteria decision analysis for health technology assessment: addressing methodological challenges to improve the state of the art. Eur J Health Econ. 2019 Aug;20(6):891-918. doi: 10.1007/s10198-019-01052-3. Epub 2019 Apr 20. PMID: 31006056; PMCID: PMC6652169.
8. Baltussen R, Marsh K, Thokala P, Diaby V, Castro H, Cleemput I, Garau M, Iskrov G, Olyaeemanesh A, Mirelman A, Mobinzadeh M, Morton A, Tringali M, van Til J, Valentim J, Wagner M, Youngkong S, Zah V, Toll A, Jansen M, Bijlmakers L, Oortwijn W, Broekhuizen H. Multicriteria Decision Analysis to Support Health Technology Assessment Agencies: Benefits, Limitations, and the Way Forward. Value Health. 2019 Nov;22(11):1283-1288. doi: 10.1016/j.jval.2019.06.014. Epub 2019 Oct 16. PMID: 31708065.
9. Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. Methods for the economic evaluation of health care programmes: Oxford university press; 2015.
10. Caro JJ, Briggs AH, Siebert U, Kuntz KM. Modelling good research practices— overview: a report of the ISPOR-SMDM Modelling Good Research Practices Task Force—1. Medical Decision Making. 2012;32(5):667-77.
11. Sonnenberg FA, Beck JR. Markov models in medical decision making: a practical guide. Medical Decision Making. 1993;13(4):322-38.
12. Barton P, Bryan S, Robinson S. Modelling in the economic evaluation of health care: selecting the appropriate approach. J Health Serv Res Policy. 2004;9(2):110-8.
13. Brennan A, Chick SE, Davies R. A taxonomy of model structures for economic evaluation of health technologies. Health Econ. 2006;15(12):1295-310.
14. Woods B SE, Palmer S, Latimer N, Soares M. NICE DSU Technical Support Document 19: Partitioned survival analysis for decision modelling in health care: a critical review. 2017.
15. Davis S, Stevenson M, Tappenden P, Wailoo A. NICE DSU Technical support document 15: Cost-effectiveness modelling using patient-level simulation. Sheffield, United Kingdom: University of Sheffield. 2014.
16. Hoyle M, Peters J, Crathorne L, Jones-Hughes T, Cooper C, Napier M, et al. Cost-effectiveness of cetuximab, cetuximab plus irinotecan, and panitumumab for third and further lines of treatment for KRAS wild-type patients with metastatic colorectal cancer. Value in Health. 2013;16(2):288- 96.
17. Hornberger J, Rickert J, Dhawan R, Liwing J, Aschan J, Löthgren M. The cost- effectiveness of bortezomib in relapsed/refractory multiple myeloma: Swedish perspective. European

- Journal of Haematology. 2010;85(6):484-91.
18. Soares MO, Sharples L, Morton A, Claxton K, Bojke L. Experiences of Structured Elicitation for Model-Based Cost-Effectiveness Analyses. *Value in Health*. 2018, 21(6): 715-723
  19. O'Hagan A, Buck CE, Daneshkhan A, Eiser JR, Garthwaite PH, Jenkinson DJ, et al. *Uncertain judgements: eliciting experts' probabilities*: John Wiley & Sons; 2006.
  20. Kadane J, Wolfson LJ. Experiences in elicitation. *Journal of the Royal Statistical Society: Series D (The Statistician)*. 1998;47(1):3-19.
  21. Montibeller G, Shaw D, Westcombe M. Using decision support systems to facilitate the social process of knowledge management. *Knowledge Management Research & Practice*. 2006;4(2):125-37.
  22. Montibeller G, von Winterfeldt D. Individual and group biases in value and uncertainty judgments. *Elicitation*: Springer; 2018. 377-92.
  23. Kearns B, Ara R, Wailoo A, Manca A, Alava MH, Abrams K, et al. Good practice guidelines for the use of statistical regression models in economic evaluations. *Pharmacoeconomics*. 2013;31(8):643-52.
  24. Kearns B, Ara R, Wailoo A. A review of the use of statistical regression models to inform cost effectiveness analyses within the nice technology appraisals programme. 2012.
  25. Briggs AH, Weinstein MC, Fenwick EA, Karnon J, Sculpher MJ, Paltiel AD, et al. Model parameter estimation and uncertainty: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--6. *Value Health*. 2012 Sep- Oct;15(6):835-42.
  26. Latimer N. *Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials - extrapolation with patient-level data*. School of Health and Related Research, University of Sheffield, 2011.
  27. Latimer NR. *Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials— extrapolation with patient-level data: inconsistencies, limitations, and a practical guide*. *Medical Decision Making*. 2013;33(6):743-54.
  28. Latimer N, Abrams K. *Adjusting survival time estimates in the presence of treatment switching*: National Institute for Health and Care Excellence (NICE), London; 2014.
  29. Manca A, Hawkins N, Sculpher MJ. Estimating mean QALYs in trial-based cost-effectiveness analysis: the importance of controlling for baseline utility. *Health Econ*. 2005;14(5):487-96.
  30. Bojke L, Claxton K, Sculpher M, Palmer S. Characterizing structural uncertainty in decision analytic models: a review and application of methods. *Value in Health*. 2009;12(5):739-49.
  31. Strong M, Oakley JE, Chilcott J. Managing structural uncertainty in health economic decision models: a discrepancy approach. *J R Stat Soc C-Appl*. 2012;61:25-45. .
  32. Jackson CH, Bojke L, Thompson SG, Claxton K, Sharples LD. A framework for addressing structural uncertainty in decision models. *Med Decis Making*. 2011 Jul-Aug;31(4):662-74.
  33. Briggs A, Sculpher M, Claxton K. *Decision modelling for health economic evaluation*: OUP Oxford; 2006.
  34. Briggs AH, Weinstein MC, Fenwick EA, Karnon J, Sculpher MJ, Paltiel AD, et al. Model parameter estimation and uncertainty: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-6. *Value in Health*. 2012;15(6):835-42.
  35. Strong M, Oakley JE. An efficient method for computing single-parameter partial expected value of perfect information. *Medical Decision Making*. 2013;33(6):755-66.
  36. Ades AE, Claxton K, Sculpher M. Evidence synthesis, parameter correlation and probabilistic sensitivity analysis. *Health Econ*. 2006 Apr;15(4):373-81.
  37. Claxton K. The irrelevance of inference: a decision-making approach to the stochastic evaluation of health care technologies. *J Health Econ*. 1999 Jun;18(3):341-64.
  38. Walker S, Sculpher M, Claxton K, Palmer S. Coverage with evidence development, only in research, risk sharing, or patient access scheme? A framework for coverage decisions. *Value in Health*. 2012;15(3):570-9.
  39. Claxton K, Palmer S, Longworth L, Bojke L, Griffin S, Soares M, et al. A comprehensive algorithm for approval of health technologies with, without, or only in research: the key

- principles for informing coverage decisions. *Value in Health*. 2016;19(6):885-91.
40. Strong M, Oakley JE, Brennan A. Estimating multiparameter partial expected value of perfect information from a probabilistic sensitivity analysis sample: a nonparametric regression approach. *Med Decis Making*. 2014 Apr;34(3):311-26. PubMed PMID: 24246566. Pubmed Central PMCID: PMC4819801.
  41. McCabe C, Dixon S. Testing the validity of cost-effectiveness models. *Pharmacoeconomics*. 2000;17(5):501-13.
  42. Vemer P, Ramos IC, Van Voorn G, Al M, Feenstra T. AdViSHE: a validation- assessment tool of health-economic models for decision makers and model users. *Pharmacoeconomics*. 2016;34(4):349-61.
  43. Claxton KP, Palmer SJ, Longworth L, Bojke L, Griffin S, McKenna C, et al. HTA report. DOI: [10.3310/hta16460](https://doi.org/10.3310/hta16460)
  44. Nord E. Concerns for the worse off: fair innings versus severity. *Social Science & Medicine* 2005; 60(2):257-263
  45. Jansen MP, Helderman JK, Boer B, Baltussen R. Fair Processes for Priority Setting: Putting Theory into Practice Comment on "Expanded HTA: Enhancing Fairness and Legitimacy". *Int J Health Policy Manag*. 2017 Jan 1;6(1):43-47. doi: 10.15171/ijhpm.2016.85. PMID: 28005541; PMCID: PMC5193505.
  46. National HTA HAS. [assessment\\_of\\_ethical\\_aspects.pdf](#)

# Priloge

Tabela 1: Standardiziran niz metod za pridobivanje

<b>komponenta</b>	<b>referenčna metoda</b>
<b>strokovnjaki</b>	Strokovno znanje ali izkušnje s področja ter usposobljenost v tehnikah in metodah izvajanja (normativne veščine)
<b>izvajljene količine</b>	Količine, ki so strokovnjakom opazne, izvajljene v pogojih negotovosti
<b>pristop k izvajanju</b>	Posamezna izvajanja (brez ali z omejeno interakcijo med strokovnjaki)
<b>metoda</b>	Metoda »žetoni in predalčki« (ang. <i>chips and bins</i> ) — priporočena metoda*
<b>agregacija</b>	Linearno združevanje (povprečenje) s pravično (enako) utežitvijo strokovnjakov
<b>način izvedbe</b>	Osebna (face-to-face) izvedba, kjer je mogoče, da lahko facilitator strokovnjakom predstavi postopek in zagotovi usposabljanje

**Opomba:**

Metoda »žetoni in predalčki« (ang. *chips and bins*, *histogram* ali *verjetnostna mreža*) je pogosto uporabljena v analizah stroškovne učinkovitosti. Gre za metodo pridobivanja v fiksnih intervalih, kjer se uporablja grafična predstavitev — mreža, ki določi veliko število intervalov (običajno do 20) znotraj smiselnih mej za proučevano količino. Strokovnjaka se nato zaprosi, da določen fiksní števil žetonov porazdeli med te predalčke. Več žetonov kot jih strokovnjak postavi v določen predalček, močnejše je njegovo prepričanje, da prava vrednost proučevane količine leži v tem intervalu.

Tabela 2: Pregled ključnih virov negotovosti.

<i>vir negotovosti</i>	<i>nadaljnje raziskave osredotočene na vir negotovosti</i>	<i>sklic v vlogi</i>	<i>Ali je nadaljnje raziskovanje možno ob odobritvi? Če ne, zakaj?</i>	<i>kratek opis zasnove raziskave</i>	<i>Ali se relevantni podatki že zbirajo? Kdaj se pričakuje poročanje?</i>
<b>1. Ekstrapolacija relativnih učinkov zdravljenja</b>	analiza scenarijev	-	Primerjalne raziskave so možne samo, če je odobritev pogojena z raziskavo	zasnova: RCT populacija: v skladu z MA izidi: preživetje spremljanje: dolgoročno (vsaj 5 let) tehnologije: standardna oskrba proti zdravljenju predlagana velikost vzorca: 50 bolnikov na skupino omogoča standardno napako za HR 0,05	npr. Razširitvena študija pivotne RCT bo poročala januarja 2026 s 5-letnim spremljanjem
<b>2. Ustreznost upoštevanja zdravstvenega stanja</b>	analiza scenarijev	-	Obstajajo mehanistični dokazi o vplivu zdravstvenega stanja	Ni jasno, katera zasnova študije bi lahko odgovorila na to raziskovalno vprašanje	ne
<b>3. Reprezentativnost vira podatkov o HRQoL</b>	analiza scenarijev	-	da	zasnova: presečna, opazovalna populacija: bolniki v različnih zdravstvenih stanjih, reprezentativni za portugalski zdravstveni sistem izidi: EQ-5D za zdravstveno stanje tehnologije: standardna oskrba ali zdravljenje velikost vzorca: 20 bolnikov na zdravstveno stanje za standardno napako 0,05	ne
<b>4. Mesečni stroški bolnika za ZZS za oskrbo bolnikov po napredovanju bolezni</b>	enovariantna analiza in EVPPI	-	da	zasnova: opazovalna, retrospektivna ali prospektivna populacija: bolniki v različnih zdravstvenih stanjih, reprezentativni za portugalski zdravstveni sistem izidi: poraba virov/stroški za zdravstveno stanje trajanje spremljanja: 3 mesece (retrospektivno ali prospektivno) velikost vzorca: 20 bolnikov na zdravstveno stanje za standardno napako 0,05	Npr. Obstaja register bolnikov, ki zbira podatke o porabi virov

**Tabela 3: Kontrolni seznam negotovosti cen.**

<b>merilo</b>	<b>opis</b>
1	<p>Kakšne so cene, pri katerih je prirastno razmerje med stroški in učinki (ICER) tehnologije enako vnaprej določenemu razponu pragov stroškovne učinkovitosti (ICER med 10.000 EUR in 100.000 EUR na QALY)?</p> <p><i>[Predstaviti te informacije za referenčni primer in pomembne scenarije]</i></p>
2	<p>Ali obstajajo pomembni nepovratni stroški?</p>
3	<p>Kakšen je cenovni razpon nove tehnologije, v katerem je nadaljnje raziskovanje upravičeno?</p> <p><i>[Oceniti pričakovano vrednost popolne informacije (EVPI) za različne cene zdravila in primerjati EVPI s potencialnimi stroški zbiranja dodatnih dokazov]</i></p>
4	<p>Ali je zbiranje dodatnih dokazov možno, če je tehnologija odobrena?</p> <p><i>[Upoštevati prednostne raziskovalne naloge v Tabeli A2 in izvedljivost raziskave]</i></p>
5	<p>Ali se bodo drugi viri negotovosti s časom razrešili?</p> <p><i>[Razmisliti o možnosti sprememb okoliščin, ki bi lahko bistveno vplivale na vrednost prihodnjih dokazov. Na primer: preveriti, kdaj potečejo patenti zdravila in primerjalnikov, ali pa, ali so potencialni primerjalniki v fazi II ali III kliničnega razvoja]</i></p>
6	<p>Pri kakšnih cenovnih razponih koristi raziskave presegajo njene stroške?</p> <p><i>[Opredeliti koristi in stroške dodatnih raziskav, pri čemer je treba upoštevati, da bo dokazovanje trajalo (torej bo koristilo samo prihodnjim kohortam pacientov) ter da se lahko drugi viri negotovosti s časom razrešijo (glej 5)]</i></p>