

# Viri informacij farmakoekonomskih analiz

PROF. DR. ALEŠ MRHAR, MAG. FARM.  
DOC. DR. MITJA KOS, MAG. FARM.  
MARKO OBRADOVIĆ, MAG. FARM.

*KATEDRA ZA SOCIALNO FARMACIJO  
FAKULTETA ZA FARMACIJO  
UNIVERZA V LJUBLJANI*

## VIRI INFORMACIJ:

- Viri informacij o učinkovitosti / zmogljivosti / uporabnosti
- Viri informacij o stroških strategij zdravljenja
- Viri o nekaterih dodatnih podatkih v primeru modelne raziskave (verjetnosti kliničnih poti, deleži specifičnih bolnikov v populaciji, umrljivost itd.)

- Viri iz literature (domača, tuja – prenosljivost)
- Viri določenih institucij oz. uradov (npr. ZZZS, IVZ, SURS)
- Strokovnjaki – “strokovni paneli”
- Izvedba lastne raziskave: raziskava na podatkovni bazi, raziskava na osebah

Viri

informacij o učinkovitosti

# RAZKORAK PRAKSA / KLINIČNE RAZISKAVE

HUBERT G. LEUFKENS AND JOHN URQUHART

normal patient population

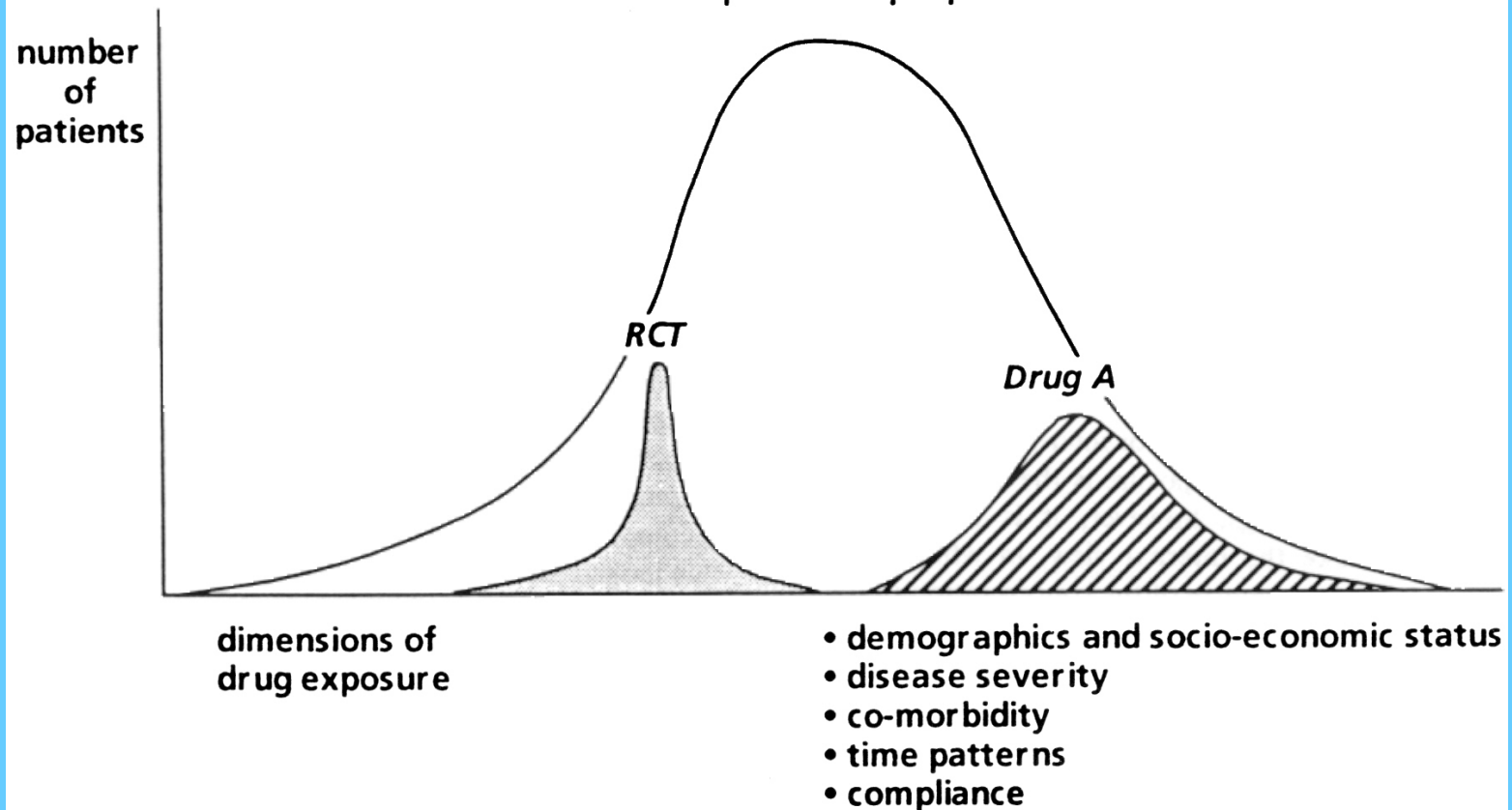


FIG. 1. Distribution of several dimensions in a normal patient population, in an RCT population, and in patients receiving Drug A.

## DOLOČENI POJMI

- *Efficacy*: the extent to which a drug has the ability to bring about its intended effect under ideal circumstances, such as in a randomised clinical trial
- *Effectiveness*: the extent to which a drug achieves its intended effect in the usual clinical setting
- *Efficiency*: the extent to which the program has converted or is expected to convert its resources/inputs (such as funds, expertise, time, etc.) economically into results in order to achieve the maximum possible outputs, outcomes, and impacts with the minimum possible inputs
- *Cost-effectiveness*: is the extent to which the program has achieved or is expected to achieve its results at a lower cost compared with alternatives

# VRSTE RAZISKAV

Randomizirana kontrolirana klinična raziskava (RCT)  
Eksperimentalna raziskava

Kohortne študije  
raziskave “izpostavljeni- neizpostavljeni”  
(cohort studies)

Raziskave “primer-kontrola”  
(case-control studies)

Analiza sovpadnih trendov (analysis of secular  
trends)

Raziskava serije primerov (case series)

Poročila primerov (case reports)

# TVEGANJE IN OBETI TER RAZMERNOSTI

"RISKS", "ODDS" AND RATIOS

$$RR = \frac{p_1}{p_2}$$

$$\theta = \frac{\frac{p_1}{1-p_1}}{\frac{p_2}{1-p_2}}$$

$$\theta = \frac{\frac{p_1}{1-p_1}}{\frac{p_2}{1-p_2}} = \frac{p_1}{p_2} \times \frac{1-p_2}{1-p_1} = RR \times \frac{1-p_2}{1-p_1}$$





© 1997 by Paramount Pictures and Twentieth Century Fox.

# TITANIC

[www.titanicmovie.com](http://www.titanicmovie.com)

# RELATIVNO TVEGANJE IN RAZMERJE OBETOV

“RELATIVE RISK” AND “ODDS RATIO”

$$p_1 = \frac{n_{11}}{n_{1+}} = \frac{1364}{1731} = 0,79$$

Spol	Izid		Skupaj
	Smrt	Preživetje	
Moški	$n_{11}=1364$	$n_{12}=367$	$n_{1+}=1731$
Ženski	$n_{21}=126$	$n_{22}=344$	$n_{2+}=470$
Skupaj	$n_{+1}=1490$	$n_{+2}=711$	$n=2201$

$$\theta = \frac{\frac{p_1}{1-p_1}}{\frac{p_2}{1-p_2}} = \frac{\frac{n_{11}/n_{1+}}{n_{12}/n_{1+}}}{\frac{n_{21}/n_{2+}}{n_{22}/n_{2+}}} = \frac{n_{11}n_{22}}{n_{12}n_{21}}$$

$$\theta_m = \frac{\frac{n_{11}}{n_{21}}}{\frac{n_{12}}{n_{22}}} = \frac{n_{11}n_{22}}{n_{12}n_{21}}$$

# Sistematični pregled literature in meta-analiza

## HIERARHIJA VIROV:

1. sistematični pregledi primarnih raziskav, meta-analize – že objavljeni, oz. izvedemo sami.  
+ : pregled raziskav, vpogled v kvaliteto raziskav, vzroke za razlike med raziskavami
2. izbira ene, “najbolj kvalitetne” raziskave-argumentacija ustreznosti?!
3. subjektivne ocene – strokovni paneli

# USTREZNOST PODATKOV ZA ANALIZO

- ustreznost literaturnih podatkov za našo analizo
  - ustrezna populacija bolnikov
  - skladnost pristopov zdravljenja



občutljivostna analiza

## MNOŽIČNOST VIROV IN PODATKOV

- 1940: 2300 biomedicinskih revij
- 1990: več kot 23000 biomedicinskih revij
- Različne študije na isto temo pogosto dajejo neskladne rezultate, kar povzroči zmedo pri bralcih.



SISTEMATIČNI PREGLED  
in/ali IZVEDBA META-  
ANALIZE

# PRIMER

- Am J Psychiatry. 2006 Feb;163(2):185-94.

## Why olanzapine beats risperidone, risperidone beats quetiapine, and quetiapine beats olanzapine: an exploratory analysis of head-to-head comparison studies of second-generation antipsychotics.

Heres S, Davis J, Maino K, Jetzinger E, Kissling W, Leucht S.

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Technischen Universität München am Klinikum rechts der Isar, Mochlstrasse 26, 81675 Munich, Germany. s.heres@lrz.tum.de

**OBJECTIVE:** In many parts of the world, second-generation antipsychotics have largely replaced typical antipsychotics as the treatment of choice for schizophrenia. Consequently, trials comparing two drugs of this class--so-called head-to-head studies--are gaining in relevance. **The**

**authors reviewed results of head-to-head studies of second-generation antipsychotics funded by pharmaceutical companies to determine if a relationship existed between the sponsor of the trial and the drug favored in the study's overall outcome.**

**METHOD:** The authors identified head-to-head comparison studies of second-generation antipsychotics through a MEDLINE search for the period from 1966 to September 2003 and identified additional head-to-head studies from selected conference proceedings for the period from 1999 to February 2004. The abstracts of all studies fully or partly funded by pharmaceutical companies were modified to mask the names and doses of the drugs used in the trial, and two physicians blinded to the study sponsor reviewed the abstracts and independently rated which drug was favored by the overall outcome measures. Two authors who were not blinded to the study sponsor reviewed the entire report of each study for sources of bias that could have affected the results in favor of the sponsor's drug. **RESULTS:** Of the 42

reports identified by the authors, 33 were sponsored by a pharmaceutical company. **In 90.0% of the studies, the reported overall outcome was in favor of the sponsor's drug.** This pattern resulted in contradictory conclusions across studies when the findings of studies of the same drugs but with different sponsors were compared.

**Potential sources of bias occurred in the areas of doses and dose escalation, study entry criteria and study populations, statistics and methods, and reporting of results and wording of findings.**

**CONCLUSIONS:** Some sources of bias may limit the validity of head-to-head comparison studies of second-generation antipsychotics. Because most of the sources of bias identified in this review were subtle rather than compelling, the clinical usefulness of future trials may benefit from minor modifications to help avoid bias. The authors make a number of concrete suggestions for ways in which potential sources of bias can be addressed by study initiators, peer

## KORAKI SISTEMATIČNEGA PREGLEDA

1. Definiranje raziskovalnega problema
2. Iskanje literature: klinične študije, pregledni članki
3. Izbira kliničnih študij
4. Priprava izvlečka študij
5. Statistična obdelava podatkov (meta-analiza)



## 2. ISKANJE LITERATURE

### BIOMEDICINSKE PODATKOVNE BAZE:

- MEDLINE,
- Cochrane,
- Embase,
- Cancerlite,
- itd.

Klinične študije

Meta-analize

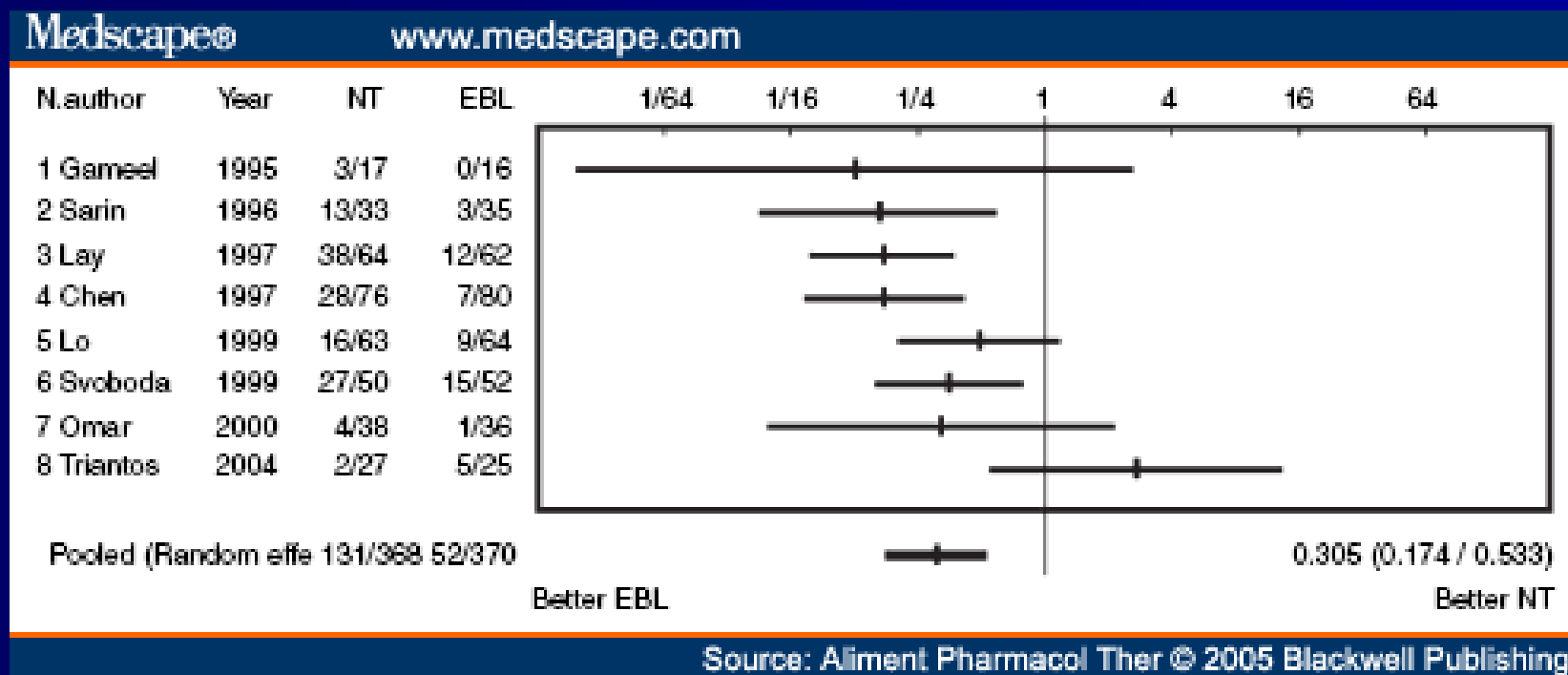
Sistemski pregledni članki

## DRUGI VIRI:

- Strokovna mnenja: doseganje soglasja strokovnega panela:
  - Delfske študije (Delphic technique),
  - nominalne skupine (nominal group)
- Zdravstvene kartoteke
- Ostali viri: medicinske knjige

## 5. META-ANALIZA

- Meta-analiza je statistični povzetek rezultatov večih primerljivih kliničnih študij. Dobimo objektivnejšo in natančnejšo oceno učinka nekega zdravstvenega posega.



Poleg standardnega grafa še Galbraith-ov graf, L'Abbe-jev graf

## 5. META-ANALIZA

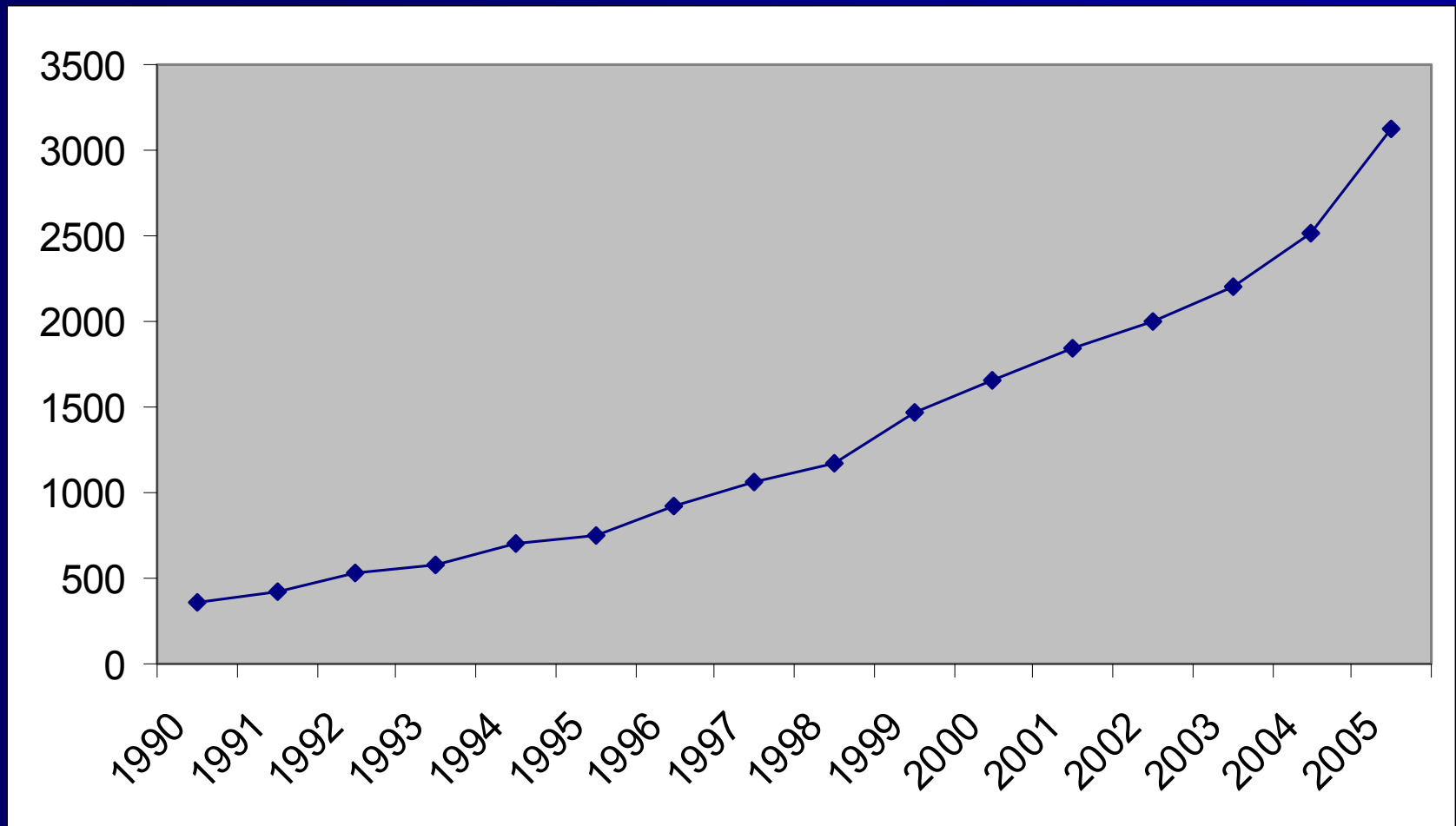
- **Primernost:** premajhna obsežnost posameznih študij, da bi dale splošno veljaven zaključek; nasprotujoči rezultati študij
- **Pravilno izvedena meta-analiza da:**
  - sistematičen odgovor na raziskovalna vprašanja,
  - povečuje statistično moč (večja količina podatkov),
  - lahko nudi odgovor pri protislovnih kliničnih vprašanjih,
  - vpogled v metodologijo izvedbe posameznih študij,
  - prihranek stroškov zaradi izognitve dodatnih kliničnih poskusov.

## 5. META-ANALIZA

- Kritike:
  - združevanje študij z različnimi načrti → “hruške in jabolka”
  - različna kakovost vključenih študij → smiselnost združevanja?
  - ne more nadomestiti slabe kakovosti izvedbe posameznih študij
- Rešitev: dobro definirani vključitveni kriteriji

## 5. META-ANALIZA

Število povzetkov v Medline podatkovni bazi, ki vsebujejo besedno zvezo “meta-analysis”



## 5. META-ANALIZA

- Rezultat študije:
  - Nezvezne spremenljivke:
    - Razmerje tveganj (*risk ratio*)
    - Razmerje obetov (*odds ratio*)
    - Razlika tveganj (*risk difference*)
  - Zvezne spremenljivke
    - Sprememba zvezne spremenljivke

RR

OR

- Rezultat meta-analize:

Skupno razmerje tveganj  
oz. obetov

Skupna razlika tveganja

Povprečna sprememba  
zvezne spremenljivke

## ENOSTAVNO ZDRUŽEVANJE PODATKOV

- Enostavno združevanje podatkov (“naive-pooled approach”) da lahko napačne rezultate:

Študija	Zdravljeni			Kontrola			Razmerje tveganj
	Smrti	N	Tveganje (%)	Smrti	N	Tveganje (%)	
1	20	100	20	40	100	40	$20/40=0,50$
2	50	500	10	20	100	20	$10/20=0,50$
Skupaj	70	600	11,7	60	200	30	$11,7/30=0,39$

pravi rezultat bi bil  
0.50



# KONCEPT META-ANALIZE



“Obtežitev” študije glede na variabilnost rezultata študije (ki je v povezavi z velikostjo vzorca študije)

$$W_i = 1/V_i$$

↓                      ↘  
utež                      varianca

- Splošna formula:

$$D = \frac{\sum w_i d_i}{\sum w_i}$$

skupni učinek

učinek  
posamezne  
študije

utež posamezne študije

## TEST HOMOGENOSTI ŠTUDIJ

- Kadar je variabilnost med študijami velika, je meta-analiza lahko napačna

Test homogenosti

$$\chi^2 = \sum_{j=1}^m w_j (\Theta_j - \Theta)^2$$

učinek posamezne študije

skupni učinek

# META-ANALIZA NA INTERNETU

- Seznam programov za meta-analizo:

<http://www.um.es/facpsi/metaanalysis/software.php#top>

- Spletna stran s programom v Excelu:

<http://www.pitt.edu/~super1/lecture/lec1171/>

- Osnove meta-analize in povezave na ostale strani:

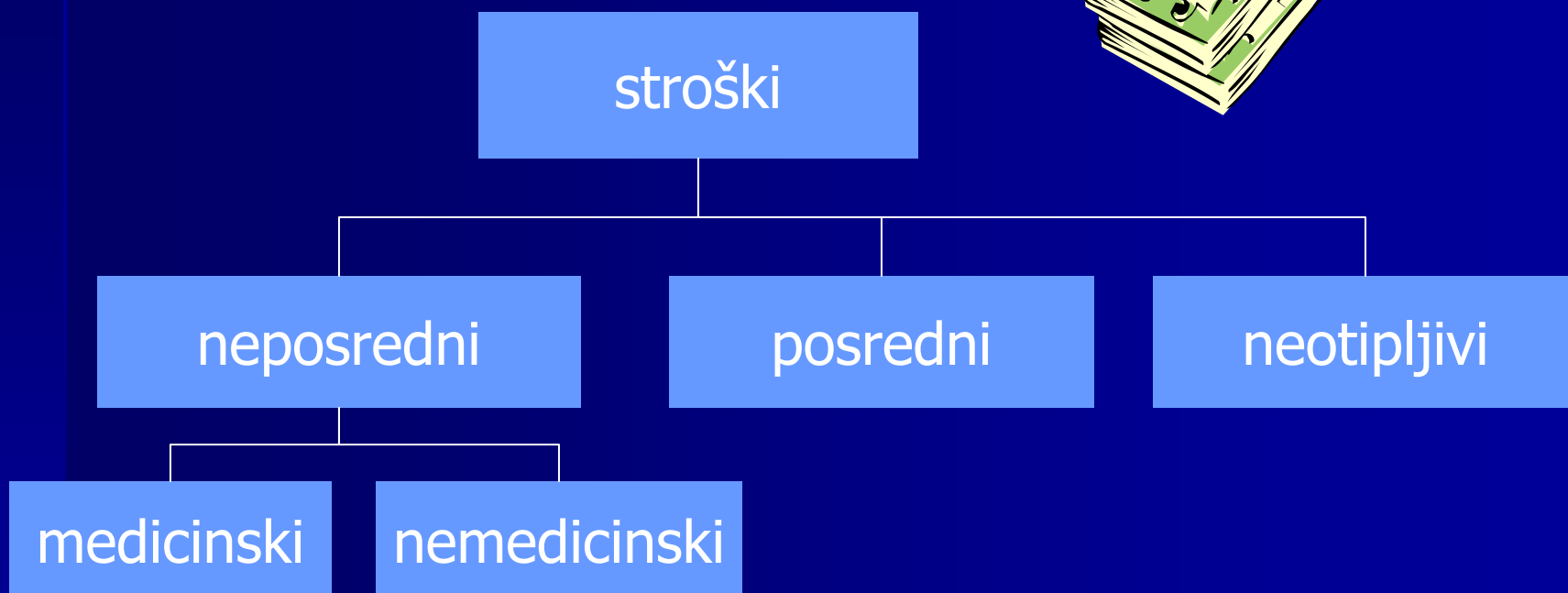
<http://edres.org/meta/>

# ROBUSTNOST META-ANALIZE

- Ugotavljanje vpliva posamezne študije na rezultat meta-analize

# Viri stroškov

# EKONOMSKI IZIDI



## VIRI STROŠKOV:

- Prospektivna študija:
  - hkrati z izvedbo randomizirane klinične študije
  - izvedba naturalistične študije z ocenjevanjem stroškov
- Retrospektivna študija:
  - že obstoječi podatki
- Modelna študija:
  - Predpostavke / ocene
- Stroški so opredeljeni z zakonodajo, pravili, dogovori

## BISMARCK-OV MODEL

*Prince Otto von Bismarck*

- Pričetek v Nemčiji l. 1880, najstarejši
- Prispevki:
  - Obvezno zdravstveno zavarovanje: delodajalci in delojemalci
- Za zdravstveno blagajno skrbi zavarovalnica (avtonomno)
- Pogajanja med partnerji: izvajalci, zavarovanci & delodajalci, ministrstvo (predvsem arbitrarna vloga)
- *imeli ali še vedno imajo*: Nemčija, Avstrija, Belgija, Francija, Luksemburg, Nizozemska, Slovenija



## BEVERIDGE-OV MODEL

*Sir William Beveridge*

- National Health Service (NHS)
  - Univezalna državna zdravstvena služba VB 1948
- “Zastonj zdravstvo za vse”
- davki => državni proračun
- Upravljanje in nadzor vlade v okviru zakonodaje in pravilnikov
- Deloma tudi privatni sektor
- *imeli ali še vedno imajo: Velika Britanija, Danska, Finska, Grčija, Irska, Italija, Norveška, Portugalska, Španija, Švedska*

# ZZZS, [WWW.ZZZS.SI](http://www.zzzs.si)

ZZZS - Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije - Windows Internet Explorer

http://www.zzzs.si/

Google G Go Bookmarks 435 blocked Check AutoLink AutoFill Send to

ZZZS - Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije

**ZZZS** Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije  
Zdravje je sreča, zdravljenje zavarujemo mi

Iskanje:

- Kaj je zdravstveno zavarovanje ?
- Pravice iz obveznega zdravstvenega zavarovanja
- Kartica zdravstvenega zavarovanja
- Prispevki za obvezno zdravstveno zavarovanje
- Izvajalci zdravstvenih storitev
- Informatika na ZZZS
- Informacije in publikacije
- Beseda o nas
- Elektronske storitve ZZZS

**Naslovi in kontakti**

- Območne enote in izpostave ZZZS
- Elektronska pošta ZZZS
- Lokacije samopostrežnih terminalov
- Izvajalci zdravstvenih



**Novinarsko središče**

**Sporočila za javnost | :: arhiv**

**:: Zadnje:**  
**23.5.2007**  
Upravni odbor ZZZS sprejel novo spomladansko listo zdravil

**Sporočila za javnost | :: arhiv**

**:: Predzadnje:**  
**28.3.2007**  
Upravni odbor ZZZS sprejel sklep o izbiri organizatorjev skupinske obnovitvene rehabilitacije in pozval invalidske organizacije k tvornemu sodelovanju pri izvedbi skupinske obnovitvene rehabilitacije v letu 2007

**Tiskovne konference | :: arhiv**

**:: Zadnja:**  
**14.6.2007**  
Nasveti za urejanje zdravstvenega zavarovanja za tujino, Izzivi glede čezmejnega zdravstvenega varstva v EU, predpisovanje zdravil za čas dopustov

**Tiskovne konference | :: arhiv**

**:: Predzadnja:**  
**17.5.2007**  
Informacija o pogajanjih za znižanje cen zdravil, ki se zagotavljajo v breme obveznega zdravstvenega zavarovanja

**Novosti**

<b>18. junij 2007</b> :: Strokovni posvet "Odpravljanje nepotrebne čakanja pred ordinacijami osebnih zdravnikov"	<b>Junij 2007</b> :: Pred odhodom v tujino si pravočasno uredite tudi svoje zdravstveno zavarovanje!
<b>11. junij 2007</b> :: Izšle 4 ponatisnjene zloženke za starejše, študente, starše novorojenčkov in za turiste	<b>5. junij 2007</b> :: Izšla je nova številka ZZZS publikacije "Podatki o obveznem zdravstvenem zavarovanju" za obdobje januar - marec 2007
<b>1. junij 2007</b> :: Razpis programov zdravstvenih storitev za pogodbeno leto 2007	<b>31. maj 2007</b> :: Obvestilo za Diplomatsko konzularna predstavništva v Republiki Sloveniji
<b>7. maj 2007</b>	<b>16. april 2007</b>

# BOLNIŠNIČNA OBRAVNAVA

- Področni dogovor za bolnišnice na osnovi Splošnega dogovora.
- Akutne in neakutne bolnišnične obravnave.
- Akutne bolnišnične obravnave temeljijo na Skupini primerljivih primerov (SPP).
  - Seznam SPP je utežen, kar pomeni, da ima vsak SPP določeno utež.
  - Cena za utež je določena v Področnem dogovoru za bolnišnice in se spreminja z vsakoletnim dogovorom, medtem ko se uteži spreminjajo največ enkrat na leto.
  - Izvajalci z SPP obračunavajo storitve v akutni bolnišnični obravnavi med katere sodi tudi dnevna obravnava (nekdanja dnevna in enodnevna obravnava).

## BOLNIŠNIČNA OBRAVNAVA

- Neakutna bolnišnična obravnava:
  - praviloma predstavlja nadaljevanje akutne diagnostične in terapevtske bolnišnične obravnave.
  - obsega podaljšano bolnišnično zdravljenje, zdravstveno nego in paliativno oskrbo.
  - Izvajalci zaračunavajo ZZZS na podlagi bolnišnično oskrbnih dni.
  - Cena bolnišnično oskrbnega dne je določena v Področnem dogovoru za bolnišnice.

# BOLNIŠNIČNA OBRAVNAVA

## ■ Podatki ZZZS za leto 2005:

Program	enota	Plačana realizacija storitev 2005	Vrednost (SIT)
Akutna bolnišnična obravnava*	SPP utež	418.865	133.121.546.466
Neakutna bolnišnična obravnava:	BOD	134.444	2.956.400.648
- podaljšano bolnišnično zdravljenje	BOD	25.325	556.882.568
- zdravstvena nega in paliativna oskrba	BOD	109.119	2.399.518.080

Opombe: BOD= bolnišnično oskrbni dan

Partnerji so kot osnovo za plačilo programov v letu 2005 opredelili SPP uteži in ne primerov.

- Razmerje vrednosti akutne bolnišnične obravnave glede na neakutno bolnišnično obravnavo 98 : 2.
- Ocena stroškov na podlagi akutna bolnišnična obravnave

# AKUTNI MIOKARDNI INFARKT, SPP 2005:

Šifra	SPP	Utež	Št. primerov	Št. uteži	Vrednost (SIT)
<b>Akutni miokardni infarkt</b>					
F41A	Okvare obtočil z akutnim miokardnim infarktom z invazivnimi srčnimi preiskavami s katastrofalnimi ali resnimi spremljajočimi bolezenskimi stanji ali zapleti	2,79	149	415,71	132.118.840,39
F41B	Okvare obtočil z akutnim miokardnim infarktom z invazivnimi srčnimi preiskavami brez katastrofalnih ali resnih spremljajočih bolezenskih stanj ali zapletov	1,70	131	222,70	70.777.382,68
F60A	Okvare obtočil z akutnim miokardnim infarktom brez invazivnih srčnih preiskav s katastrofalnimi ali resnimi spremljajočimi bolezenskimi stanji ali zapleti	2,26	712	1.609,12	511.402.344,07
F60B	Okvare obtočil z akutnim miokardnim infarktom brez invazivnih srčnih preiskav brez katastrofalnih ali resnih spremljajočih bolezenskih stanj ali zapletov	1,31	1.069	1.400,39	445.064.835,82
F60C	Okvare obtočil z akutnim miokardnim infarktom brez invazivnih srčnih preiskav, umrli	1,30	163	211,90	67.344.981,55
<b>Skupaj akutni miokardni infarkt</b>			<b>2.224</b>	<b>3.859,82</b>	<b>1.226.708.384,51</b>

- ZZZS, Povprečne cene zdravstvenih storitev

## STORITVE NA AMBULANTNI RAVNI

- Enotni seznam zdravstvenih storitev (Zelena knjiga)- Zavod SRS za zdravstveno varstvo 1982 =>
- Nekatero posodobitve v Navodilu o beleženju in obračunavanju zdravstvenih storitev. ZZZS, 2005
- Seznami storitev- Splošne ambulante ter dispanzerji za otroke in šolarje; Povprečne cene zdravstvenih storitev

Šifra	Opredelitev zdravstvene storitve	Količnik	Vrednost (EUR)
K 0002	Prvi kurativni pregled	3,6	13,18
Povprečna visoka cena storitve (količnika): 3,66 EUR			
<i>V visoko ceno je vključena glavarina.</i>			
<i>V vrednost količnika je vključen pavšal za laboratorij.</i>			

# STROŠKI LEKARNIŠKIH STORITEV

- Sezname storitev- lekarne
- ZZZS, Cenik zdravstvenih storitev- lekarne

Šifra	Storitev	Točke	Št. storitev	Skupaj točk	Vrednost (EUR)
71010	Obdelava recepta	0,31	1	0,31	0,89
70010	Vročitev zdravila	0,16	3	0,48	1,37
	<b>Skupaj</b>			<b>0,79</b>	<b>2,26</b>

Vrednost točke: 2,86 EUR



- Razkorak med dejanskimi stroški ter aktualnimi plačili?
- Ključno vprašanje: s katerega vidika izvajamo farmakoekonomsko analizo.

## DISKONTNA STOPNJA

Diskontiranje ima teoretično osnovo v dveh dejstvih:

- *Časovna preferenca*: ljudje imamo časovno preferenco do tega, da se koristi zgodijo čim prej
- *Oportunitetni strošek*: zaradi stroška, ki ga moramo plačati sedaj imamo na voljo manj sredstev za investicijo, s čimer bi zaradi realnih obresti dobili več denarja

- Diskontiranje ima veliko vlogo pri vrednotenju stroškov in koristi preventivnih strategij (npr. cepljenje)
  - Primer uvedbe cepiva proti HPV v SLO:
    - iz 5% na 3,5% za stroške in koristi se ICER zmanjša za polovico vrednosti
- Pomembno tudi pri ekonomskih analizah, kjer se časovni profili stroškov alternativnih posegov razlikujejo:

LETO	STROŠEK PROGRAMA A (EUR)	STROŠEK PROGRAMA B (EUR)
1	5000	15000
2	10000	10000
3	15000	4000
<b>0%</b>	<b>30000</b>	<b>29000</b>
<b>3%</b>	<b>28848</b>	<b>28479</b>
<b>5%</b>	<b>28129</b>	<b>28152</b>

# DISKONTNA STOPNJA

$$P = \sum_{n=0}^i F_n (1 + r)^{-n}$$

P=skupni strošek

F=letni strošek

r=diskontna stopnja

n=leto

i=število let

- Pogosto 5% diskontna stopnja (glej smernice v posameznih državah na spletni strani ISPOR)
- Debata – kakšno diskontiranje zdravstvenih koristi\*

\*Bos et al. *Pharmacoeconomics* 2005, 23 (7): 639-649