

Društveno prihvatljiv diferencirani prag troškovne učinkovitosti kao kriterij raspodjele zdravstvenih resursa

Ribarić, Elizabeta

Doctoral thesis / Disertacija

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Economics and Business / Sveučilište u Rijeci, Ekonomski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:192:392682>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-27**



SVEUČILIŠTE U RIJECI
EKONOMSKI FAKULTET

Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Economics and Business - FECRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI
EKONOMSKI FAKULTET

Elizabetha Ribarić

**DRUŠTVENO PRIHVATLJIV
DIFERENCIRANI PRAG TROŠKOVNE
UČINKOVITOSTI KAO KRITERIJ
RASPODJELE ZDRAVSTVENIH RESURSA**

DOKTORSKI RAD

Rijeka, 2024.

SVEUČILIŠTE U RIJECI
EKONOMSKI FAKULTET

Elizabetha Ribarić

**DRUŠTVENO PRIHVATLJIV
DIFERENCIRANI PRAG TROŠKOVNE
UČINKOVITOSTI KAO KRITERIJ
RASPODJELE ZDRAVSTVENIH RESURSA**

DOKTORSKI RAD

Mentor: dr. sc. Ana Bobinac, izv. prof.

Rijeka, 2024.

UNIVERSITY OF RIJEKA
FACULTY OF ECONOMICS AND BUSINESS

Elizabetha Ribarić

**SOCIALLY ACCEPTABLE
DIFFERENTIATED COST-
EFFECTIVENESS THRESHOLD AS A
CRITERION FOR THE ALLOCATION OF
HEALTHCARE RESOURCES**

DOCTORAL THESIS

Rijeka, 2024.

Mentor rada: dr. sc., Ana Bobinac, izv. prof.

Doktorski rad obranjen je dana 11. 7. 2024. godine na Ekonomskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci, pred povjerenstvom u sastavu:

1. dr. sc. Nikolina Dukić Samaržija, izv. prof., Ekonomski fakultet Sveučilišta u Rijeci, predsjednica Povjerenstva
2. dr. sc. Davor Mance, izv. prof., Ekonomski fakultet Sveučilišta u Rijeci, član
3. dr. sc. Šime Smolić, izv. prof., Ekonomski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, član

ZAHVALE

Istraživanje provedeno u ovom doktorskom radu financirala je Hrvatska zaklada za znanost u okviru projekta: UIP-2019-04-3721: Vrijednosti u zdravstvu: empirijska istraživanja i aplikacija, čija je voditeljica dr. sc. Ana Bobinac, izv. prof..



SAŽETAK

Financiranje inovativnih lijekova predstavlja izazov za ograničene javnozdravstvene proračune diljem svijeta. Brojne europske države pri odlučivanju o financiranju lijekova (posebno kad je riječ o patentiranim lijekovima) uporabljaju ekonomske evaluacije za čiju se interpretaciju koriste jasno definiranim pragovima troškovne učinkovitosti. Bez obzira na široku uporabu ekonomskih evaluacija pri odlučivanju o financiranju lijekova iz javnih proračuna (i posljedično, široku uporabu praga troškovne učinkovitost), u Republici Hrvatskoj prag troškovne učinkovitosti nije određen ni dosad empirijski istraživan te zbog toga nije moguće interpretirati ekonomske evaluacije, odnosno odrediti kad je lijek u Hrvatskoj troškovno (ne)učinkovit. Cilj je ovog rada istražiti monetarnu vrijednost jedinice zdravstvene koristi (različito definirane) kao osnovu za informiranu raspravu o visini praga troškovne učinkovitosti u Hrvatskoj i tako pridonijeti široj raspravi o povećanju troškovne učinkovitosti izdvajanja za lijekove iz javnozdravstvenog proračuna.

Pri provedbi istraživanja primijenjena je metoda spremnosti za plaćanje. Spremnost za plaćanje procijenjena je iz društveno-individualne perspektive i primjenom poreza kao metode plaćanja. Provedeno je online istraživanje na reprezentativnom uzorku Republike Hrvatske (N = 1 500) s obzirom na dob (stariji od 18 godina), razinu obrazovanja, spol i regionalnu rasprostranjenost.

Rezultati pokazuju da su ispitanici za kvalitetom korigiranu dodatnu godinu života (QALY) spremni platiti 17 000 €, što je jednako 1,15 bruto domaćeg proizvoda po stanovniku. Ispitanici su relativno više vrednovali dobitak u zdravstvenom stanju u djece (u odnosu na dobno neutralnu skupinu i starije od 67 godina) te dobitke u zdravstvenim stanjima u kojima je kvaliteta života relativno niža. Na temelju rezultata istraživanja prag troškovne učinkovitosti u Hrvatskoj mogao bi biti jedinstven za sva zdravstvena stanja, neovisno o težini bolesti ili dobi pacijenata (17 000 €) ili bi se pragovi mogli razlikovati s obzirom na težinu bolesti i dob pacijenata. U potonjem slučaju njegova vrijednost mogla bi biti od 16 777 € za lakša zdravstvena stanja do 20 308 € za najteža zdravstvena stanja u djece.

U radu se također istražuje vrednuju li ispitanici zdravstvena stanja na kraju života ovisno o tome o kojoj se vrsti bolesti radi (karcinomu ili rijetkoj bolesti). Prosječna spremnost za plaćanje za dodatnu godinu života na kraju života (EoL-VOLY) iznosi 67 000 €, što je jednako oko pet puta bruto domaćeg proizvoda. Pokazalo se također da ispitanicima nije važan tip bolesti na kraju života.

Ovo istraživanje predstavlja prve procjene spremnosti za plaćanje po QALY-u i EoL-VOLY-u u Republici Hrvatskoj, ali i u ovom dijelu Europe općenito. Cilj je pomoću rezultata dobivenih u ovom istraživanju pridonijeti informiranoj raspravi o visini praga troškovne učinkovitosti u Hrvatskoj i tako pomoći pri odlučivanju o financiranju lijeka iz javnozdravstvenog proračuna koje se temelje, između ostalog, na rezultatima ekonomskih evaluacija.

Ključne riječi: *metoda uvjetovanog vrednovanja, QALY, EoL-VOLY, društveno-individualna perspektiva, prag troškovne učinkovitosti u Republici Hrvatskoj*

ABSTRACT

Financing innovative medicines is a challenge for limited public healthcare budgets worldwide. In many European countries, economic evaluations with clearly defined cost-effectiveness thresholds are used to interpret decisions on the funding of pharmaceuticals (especially patent-protected medicines). Despite the widespread use of economic evaluations when deciding on the financing of medicines from public healthcare budgets (and consequently the widespread use of cost-effectiveness thresholds), the cost-effectiveness threshold has not been empirically researched in Croatia so far, making it impossible in Croatia to interpret economic evaluations or determine when a medicine is cost-effective or not. The aim of this study is to investigate the monetary value of a (differently defined) unit of health benefit as a basis for an informed discussion on the level of the cost-effectiveness threshold in Croatia and thus to contribute to a broader debate on increasing the cost-effective spending on medicines from the public healthcare budget.

The contingent valuation method was used in the research. Willingness to pay was assessed from a societal-individual-inclusive perspective using taxation as a payment method. An online survey was conducted among a representative sample from the Croatia (N=1,500), in terms of age (over 18 years), education level, gender, and regional distribution.

The results show that respondents are willing to pay €17,000 per quality-adjusted life year (QALY), which is approximately 1.15 times the gross domestic product per capita. Respondents rated health gains relatively higher for children (compared to an age-neutral group and people over 67) and health conditions with a relatively lower quality of life. Based on the research findings, the cost-effectiveness threshold in Croatia could be uniform for all health conditions, regardless of the severity of condition of the age of the patient (€17,000), or it could vary depending on the severity of the condition and the age of the patients. In this case, the value could range from €16,777 for milder health conditions to €20,308 for the most severe health conditions in children.

The research also examines whether respondents value end-of-life health conditions differently depending on the type of disease (cancer or rare disease). The average willingness to pay for an additional year of life at the end of life (EoL-VOLY) is €67,000, which is about five times the gross domestic product. It was found that respondents make no distinction between the types of illness at the end of life.

This research represents the first estimates of willingness to pay per QALY and EoL-VOLY in Croatia and Southeast Europe in general. The results of this study can contribute to an informed discussion on the level of the cost-effectiveness threshold in Croatia and thus help in decision-making on the financing of medicines from the public healthcare budget based, among other things, on the results of the economic evaluations.

Keywords: *contingent valuation method, QALY, EoL-VOLY, societal-individual-inclusive perspective, cost-effectiveness threshold in the Croatia*

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. Problem istraživanja	2
1.2. Cilj istraživanja.....	4
1.3. Temeljna znanstvena hipoteza i pomoćne hipoteze	4
1.4. Znanstvene metode	5
1.5. Struktura rada	5
2. OSNOVNE KARAKTERISTIKE ZDRAVSTVENOG SUSTAVA.....	7
2.1. Specifičnosti tržišta u sektoru zdravstva	8
2.2. Vrste zdravstvenih sustava	11
2.3. Zdravstveni sustav Republike Hrvatske	13
2.4. Politika lijekova.....	17
2.4.1. Regulacija tržišta lijekova u Republici Hrvatskoj	19
2.4.2. Vrste lijekova	20
2.4.3. Određivanje cijene lijekova u Hrvatskoj: eksterno referenciranje.....	21
2.4.4. Liste lijekova u Hrvatskoj	22
2.4.5. Postupak uvrštenja patentiranih lijekova na listu lijekova.....	23
2.4.6. Farmakoe ekonomska analiza kao mjerilo za uvrštenje lijekova na listu u Hrvatskoj	26
2.4.7. Određivanja cijene patentiranih lijekova u Hrvatskoj: cijene lijekova na listi i interno referenciranje	29
2.4.8. Određivanje cijene i uvrštenje generičkih i biosličnih lijekova na listu lijekova	29
2.4.9. Izdvajanja za lijekove u Republici Hrvatskoj	32
3. EKONOMSKE EVALUACIJE ZDRAVSTVENIH TEHNOLOGIJA.....	38
3.1. Teorijski okvir ekonomskih evaluacija.....	38
3.1.1. Ekonomija blagostanja.....	38
3.1.2. Ekonomija ekstrablagostanja	43
3.2. Pojam i vrste ekonomskih evaluacija	43
3.2.1. Mjerenje zdravstvene korisnosti	45
3.2.2. Analiza troškovne učinkovitosti	52
3.2.3. Jedinstveni prag troškovne učinkovitosti – interpretacija rezultata ekonomskih evaluacija	54

3.2.4. Kriteriji distributivne pravednosti i diferencirani prag troškovne učinkovitosti	57
3.2.5. Prethodna empirijska istraživanja monetarne vrijednosti zdravlja	64
3.2.5.1. Prethodna empirijska istraživanja spremnosti na plaćanje QALY jedinice	64
3.2.5.2. Prethodna empirijska istraživanja spremnosti na plaćanje LYG jedinice	78
3.2.6. Primjena ekonomskih evaluacija i prag troškovne učinkovitosti u Europi i svijetu	82
4. METODOLOGIJA ISTRAŽIVANJA	88
4.1. Metoda izrečenih preferencija	88
4.2. Metoda uvjetovanog vrednovanja	89
4.3. Dizajn scenarija za ispitivanje spremnosti na plaćanje QALY jedinice	92
4.4. Dizajn scenarija za ispitivanje spremnosti na plaćanje EoL-VOLY jedinice	97
4.5. Provedba pilot upitnika i finalnog upitnika	100
4.6. Analiza spremnosti na plaćanje QALY jedinice	102
4.7. Analiza spremnosti na plaćanje EoL-VOLY jedinice	107
5. REZULTATI MONETARNE VRIJEDNOSTI QALY i EoL-VOLY JEDINICE U REPUBLICI HRVATSKOJ	110
5.1. Sociodemografske i ekonomske karakteristike ispitanika	110
5.2. Monetarna vrijednost QALY jedinice	112
5.2.1. Testiranje teorijske valjanosti WTP procjene	119
5.2.2. Monetarna vrijednost QALY jedinice ovisno o kriterijima distributivne pravednosti	123
5.2.3. Od monetarne vrijednosti QALY jedinice do praga troškovne učinkovitosti	124
5.2.4. Usporedba rezultata između Republike Hrvatske i Nizozemske	125
5.3. Monetarna vrijednost EoL-VOLY jedinice	126
5.3.1. Testiranje teorijske valjanosti WTP procjene	133
6. DISKUSIJA	138
6.1. Monetarna vrijednost QALY-ja kao osnova za utvrđivanje praga troškovne učinkovitosti	138
6.1.1. Usporedba sa prethodnim istraživanjima	141
6.2. Monetarna vrijednost EoL-VOLY jedinice	149
6.3. Preporuke za unaprjeđenje okvira za odlučivanje o uvrštenju lijekova na listu lijekova u Republici Hrvatskoj: o primjeni ekonomskih evaluacija	152
7. ZAKLJUČAK	156
LITERATURA	159

POPIS TABLICA.....	221
POPIS GRAFIKONA	222
POPIS FOTOGRAFIJA	222
PRILOZI.....	223
EXTENDED ABSTRACT.....	230
ŽIVOTOPIS	248
IZJAVA	249

1. UVOD

Tijekom posljednjih desetljeća, ponuda i potražnja za sve kvalitetnijom zdravstvenom skrbi bilježila je značajan rast u svim razvijenim državama svijeta, a odrazile su se na sve veća izdvajanja za zdravstvo – kako u apsolutnom smislu po glavi stanovnika tako i relativno u odnosu na bruto domaći proizvod (BDP) (Konatar i sur., 2021). *Nota bene*, stopa rasta izdvajanja za zdravstvo posljednjih je desetljeća viša od stope rasta BDP-a u razvijenim državama (Sorenson, Drummond i Bhujyan Khan, 2013; Hensher i sur., 2020), što može negativno utjecati na dugoročnu fiskalnu i ekonomsku održivost sustava (javnog) zdravstva. Rastući izdaci za zdravstvo smatraju se trajnim izazovom koji zahtijeva složeno balansiranje između kontrole troškova s jedne strane te pristupačnosti zdravstvenoj skrbi i korisnim zdravstvenim tehnologijama, pravednosti i podršci razvoju inovacija s druge strane. Glavne su determinante rasta izdataka, odnosno javne i privatne potrošnje na zdravstvenu skrb (ili zdravstvo, općenito govoreći), osim povećanja dohotka, i razvoj zdravstvene tehnologije (te posljedično i sve veća dostupnost sve skuplje zdravstvene tehnologije), starenje stanovništva te promjene u načinu financiranja zdravstva (Murthy i Ketenci, 2017; Murthy i Okunade, 2016; Ke, Saksena i Holly, 2011; Baltagi i Moscone, 2010; Dreger i Reimers, 2005; Cantarero i Lago-Peñas, 2010; Barkat, Sbia i Maouchi, 2019; Behera i Dash, 2018; Fan i Savedoff, 2014; Hartwig i Sturm, 2014; Hodgson, 2009).

Zdravstvena tehnologija predstavlja svaku intervenciju kojom se može koristiti za promicanje zdravlja, prevenciju, dijagnosticiranje ili liječenje bolesti, rehabilitaciju ili dugotrajnu njegu, a uključuje sve vrste lijekova (od generičkih lijekova do imunoterapija i genskih terapija), uređaje (od inzulinskih pumpi do respiratora), postupke (od transplantacija do cijepljenja) i intervencije (od ranog otkrivanja raka do robotske kirurgije) kojima se koristi pri pružanju zdravstvene skrbi (World Health Organization, n.d.). Napredak u razvoju zdravstvenih tehnologija, njihova sve veća dostupnost, kao i njihova difuzija odnosno implementacija kroz zdravstvene sustave, često se ističu kao glavni pokretači rastućih rashoda pružatelja zdravstvene skrbi te javnih i privatnih izdvajanja za zdravstvo – važniji u svojem utjecaju na rast izdvajanja za zdravstvo od starenja stanovništva, povećane potražnje i očekivanja javnosti, rasta osobnih dohodaka, rasta cijena liječničkih i bolničkih usluga i drugih (Sorenson, Drummond i Bhujyan, 2013; OECD, 2010; OECD, 2006; Center for Disease Control and Prevention, 2009; PricewaterhouseCoopers, 2002; Fuchs, 1996; Cutler, 1995; Newhouse, 1992). No, iako razvoj i implementacija zdravstvene tehnologije neupitno pridonosi rastu izdvajanja za zdravstvo (bilo da se radi o izdvajanjima iz javnog proračuna zdravstva ili privatnih izdvajanja građana), ista ta tehnologija omogućila je velike iskorake u načinu dijagnosticiranja, prevencije i liječenja bolesti koji su prije bili gotovo nezamislivi. Stoga bi isključivi fokus na utjecaj razvoja i implementacije zdravstvenih tehnologija na rast izdvajanja ili rashoda bio tek parcijalan dio ukupne slike. Kako bi se bolje razumjela

dinamika između tehnologije i izdvajanja, važno je također razumjeti rezultiraju li i pod kojim okolnostima ulaganja u medicinsku tehnologiju boljom vrijednošću zdravstvene zaštite. Kako Cutler i McClellan (2001) navode: „ (...) razvoj tehnologije i njezin utjecaj na rast izdvajanja za zdravstvo nisu sami po sebi loši (...) potrebno je usporediti troškove tehnologije s koristima koje ta tehnologija donosi prije nego što se donese sud o tome predstavljaju li povećanja izdvajanja dobitak ili gubitak u smislu društvenog dobrostanja.” Drugim riječima, uz istraživanje porasta izdvajanja ili troškova povezanih s implementacijom i difuzijom zdravstvenih tehnologija, potrebno je procijeniti opravdavaju li dodatne koristi koje proizlaze iz uporabe te tehnologije povećanje troškova i pod kojim okolnostima nove tehnologije isporučuju relativno veću vrijednost u zdravstvu. S obzirom na činjenicu da su javni proračuni za zdravstvo ograničeni, a razvoj i dostupnost (skupe) zdravstvene tehnologije sve ubrzaniji (i neovisni o gospodarskom ciklusu), sve je važnije osigurati postizanje dobre vrijednosti za novac od ulaganja u svaku pojedinu tehnologiju. To se u europskom kontekstu ponajprije odnosi na javni proračun za zdravstvo kojim se financira javni zdravstveni sustav (neovisno o izvorima financiranja koji mogu biti javni ili privatni, izravni ili neizravni). Koje i kakve kriterije uporabiti pri ocjeni razine „vrijednosti za novac” zdravstvenih tehnologija u sustavu javnog zdravstva, poglavito lijekova, predmet su istraživanja ovoga doktorskog rada.

1.1. Problem istraživanja

Zdravstveni sustavi imaju ograničene proračune. Dostupnost novih, inovativnih i skupih lijekova stvara veliki pritisak na ograničene proračune. Primjerice, u 2022. godini ukupna izdvajanja Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje (u nastavku: HZZO) za zdravstvenu zaštitu povećala su se otprilike za 1,45 puta u odnosu na 2014. godinu (HZZO, 2015 i 2023), dok su se ukupna izdvajanja za lijekove iz proračuna HZZO-a povećala za otprilike 2,21 puta (HALMED, 2015 i 2023). Zbog činjenice da je javni proračun za zdravstvo ograničen, svaka odluka o financiranju nove (posebno inovativne, najčešće patentirane) tehnologije iz javnog zdravstvenog proračuna stvara oportunitetni trošak (u smislu gubitka zdravstvenih koristi) negdje drugdje u javnom zdravstvenom sustavu. Financiranje jedne intervencije, lijeka ili usluge znači da sustav zdravstva ne može financirati drugu – to jest, postoje oportunitetni troškovi (ili zdravstveni gubici) povezani sa svim izdvajanjima iz javnog proračuna (Karlsberg Schaffer i sur., 2016), kako u Hrvatskoj tako i drugdje.

Mnoge europske države (vidjeti Tablicu 5) primjenjuju ekonomske evaluacije u procesu odlučivanja o financiranju zdravstvenih tehnologija iz javnih proračuna, osobito kad je riječ o financiranju inovativnih, odnosno patentiranih lijekova (Santos i sur., 2018). Najčešće rabljena vrsta ekonomskih evaluacija u zdravstvu jest analiza troškovne učinkovitosti (Vončina i sur., 2021; Malinowski i sur., 2019). Analizom troškovne učinkovitosti

izračunavaju se inkrementalni omjeri troškova i koristi dvaju ili više lijekova (engl. *Incremental Cost Effectiveness Ratio*, ICER) (Drummond i sur., 2015), a lijek se smatra troškovno učinkovitim ako je vrijednost dobivenog ICER-a manja od unaprijed određenog praga troškovne učinkovitosti. Prag troškovne učinkovitosti može biti jedinstven ili diferenciran odnosno kontekstualno određen s obzirom na karakteristike pacijenata koji primaju lijek ili karakteristike samog lijeka (Versteegh i sur., 2019). Rezultate ekonomskih evaluacija (ICER) interpretira se uz pomoć praga troškovne učinkovitosti. Jednostavno rečeno, ako je ICER viši od praga troškovne učinkovitosti, smatra se da takav lijek nije troškovno učinkovit i samim time nije nužno dobra investicija. Intuitivno je da će „preplaćivanje” jedinica zdravstvene koristi rezultirati gubitkom blagostanja. Međutim, unatoč rasprostranjenoj uporabi kriterija praga troškovne učinkovitosti u Europi i drugdje u svijetu (Kovács i sur., 2022), u Hrvatskoj prag troškovne učinkovitosti dosada nije određen (ni empirijski istraživani) pa u kontekstu primjene ekonomskih evaluacija u zdravstvu nije moguće procijeniti kada je određeni lijek troškovno (ne)učinkovit unutar hrvatskoga zdravstvenog sustava. Države koje nemaju određen (implicitni ili eksplicitni) prag troškovne učinkovitosti ne mogu primjereno interpretirati dobivene rezultate ekonomskih evaluacija (Bertram i sur., 2016). To također može utjecati na formiranje nerealno visokih cijena lijekova, kao i mogućnost da koristi novog lijeka ne opravdavaju njegov visok trošak (McDougal i sur., 2020), odnosno svakako može dovesti do nesustavnog i parcijalnog sagledavanja troškova intervencija odvojeno od njihovih koristi. S druge strane, kad je prag troškovne učinkovitosti unaprijed određen, (1) može se postići bolja pregovaračka pozicija donositelja odluka, posebno ako je visina praga troškovne učinkovitosti postavljena relativno nisko, (2) uvodi se transparentnost u proces donošenja odluka, (3) za istu količinu financijskih sredstava ostvaruju se relativno veće zdravstvene korisnosti, što se postiže upravo izravnom usporedbom troškova i koristi alternativnih intervencija (engl. *value for money*; Santos i sur., 2018).

Prag troškovne učinkovitosti iz perspektive zdravstvenog sustava moguće je odrediti identificiranjem oportunitetnog troška izdvajanja za zdravstvo poznat kao prag troškovne učinkovitosti na strani ponude ili odrediti na temelju društvenih preferencija odnosno vrednovanja zdravstvenih koristi poznat kao prag troškovne učinkovitosti na strani potražnje (Brouwer i sur., 2019). Također bi se mogao odrediti uporabom nekog vanjskog pokazatelja (npr. razina bruto domaćeg proizvoda po glavi stanovnika), ali takav prag ne predstavlja ni preferencije društva niti odražava oportunitetne troškove. U radu će se prag troškovne učinkovitosti promatrati kao prag troškovne učinkovitosti na strani potražnje.

Problem istraživanja ovog rada jest nepostojanje društveno prihvatljivog (diferenciranog odnosno varirajućeg ili konstantnog) praga troškovne učinkovitosti u Republici Hrvatskoj, zbog čega nije moguće interpretirati rezultate ekonomskih evaluacija zdravstvenih

tehnologija (najčešće inovativnih odnosno patentiranih lijekova) koje se izrađuju na temelju podataka o troškovima i koristima u Hrvatskoj, odnosno nije moguće odrediti je li određena tehnologija preskupa za razinu korisnosti koju donosi (dakle je li troškovno učinkovita).

1.2. Cilj istraživanja

Nastavno na definirani problem, **cilj doktorskog rada** jest ispitati monetarnu vrijednost jedinice zdravlja u različitim kontekstima i tako pridonijeti raspravi o korisnosti ekonomskih evaluacija u procesu odlučivanja o financiranju zdravstvenih tehnologija (s posebnim fokusom na inovativne lijekove) kao i prikladnoj razini praga troškovne učinkovitosti nužnog za interpretaciju rezultata ekonomskih evaluacija u zdravstvu te, posljedično, raspravi o troškovnoj učinkovitosti javnog proračuna zdravstva u Hrvatskoj.

Istraživačka pitanja na koja se nastoji dati odgovor u svrhu rješavanja prethodno navedenog problema i cilja doktorskog rada su sljedeća:

1. Što su ekonomske evaluacije i koja je uloga ekonomskih evaluacija u postupku donošenja odluka o financiranju lijekova u razvijenim zemljama svijeta, a koja u Hrvatskoj?
2. Što je prag troškovne učinkovitosti i kako odrediti/izračunati prag troškovne učinkovitosti?
3. Kolika je novčana vrijednost zdravstvene jedinice u Hrvatskoj te razlikuje li se monetarna vrijednost jedinice zdravlja s obzirom na način specifikacije „zdravstvene koristi“, karakteristike pacijenata (primatelja lijeka) ili karakteristike bolesti?
4. Koje su implikacije primjene praga troškovne učinkovitosti u procesu donošenja odluka o financiranju lijekova iz javnozdravstvenih proračuna u Hrvatskoj?

1.3. Temeljna znanstvena hipoteza i pomoćne hipoteze

Nastavno na cilj istraživanja postavljena je **temeljna hipoteza** doktorskog rada koja glasi: primjenom na dokazima utemeljenog (diferenciranog) praga troškovne učinkovitosti, kao društveno prihvatljiva kriterija, moguće je povećati troškovnu učinkovitost izdvajanja za lijekove iz javnog proračuna.

Iz temeljne hipoteze proizašle su četiri pomoćne hipoteze:

PH1: prag troškovne učinkovitosti u Republici Hrvatskoj niži je u odnosu na tri puta BDP po stanovniku

PH2: visina praga troškovne učinkovitosti varira s obzirom na težinu zdravstvenog stanja pacijenata kojima su lijek/intervencija namijenjeni

PH3: visina praga troškovne učinkovitosti varira s obzirom na dob pacijenata kojima su lijek/intervencija namijenjeni

PH4: vrijednost dodatne godine života relativno je viša za rijetke bolesti i karcinome u odnosu na ostale bolesti

1.4. Znanstvene metode

Radi ostvarivanja cilja doktorskog rada provedeno je primarno istraživanje pri čemu se koristilo metodom anketiranja. Za izradu upitnika i vrednovanje preferencija ispitanika služilo se metodom uvjetovanog vrednovanja. Istraživanje je podijeljeno u tri ključne faze:

1. Pregled literature: U prvoj fazi pretraživana je, prikupljena i analizirana relevantna literatura. Ova faza služi kao osnova za stvaranje teorijskog okvira i razumijevanje postojećih spoznaja o vrednovanju zdravstvenih koristi.
2. Izrada upitnika: U drugoj fazi kreiran je strukturirani upitnik. Dizajn upitnika temelji se na prethodnim istraživanjima Bobinac i sur. (2010, 2012, 2013, 2014 i 2015).
3. Prikupljanje i analiza podataka te provjera teorijske valjanosti modela: Treća faza usmjerena je na prikupljanje podataka online upitnikom. Za prikupljanje podataka angažirana je profesionalna agencija kojom je osigurana reprezentativnost uzorka s obzirom na dob (stariji od 18 godina), razinu obrazovanja, spol i regionalnu rasprostranjenost. Prije provedbe glavnog upitnika, provedeno je pilot-istraživanje radi testiranja dizajna i jasnoće ankete. S obzirom na to da pilot-istraživanje nije otkrilo značajne probleme vezane uz jasnoću i razumijevanje postavljenih pitanja od ispitanika, provedeno je glavno istraživanje. Nakon što su podaci prikupljeni, izračunate su prosječne i medijanske novčane vrijednosti jedinica zdravstvenih koristi čija je teorijska valjanost testirana pomoću višestrukih linearnih regresija, a obilježja analizirana služenjem različitim statističkim metodama i testovima.

1.5. Struktura rada

Doktorski rad sastoji se od sedam međusobno povezanih cjelina. U Uvodu se iznose znanstveni problem istraživanja, cilj, znanstvene metode, temeljna i pomoćne hipoteze te struktura rada. U drugom dijelu, pod nazivom Osnovne karakteristike zdravstvenog sustava, analiziraju se specifičnosti tržišta zdravstvenih usluga, vrste zdravstvenih sustava te se navode ključne karakteristike zdravstvenog sustava Republike Hrvatske. Poseban naglasak stavlja se na izdvajanje za lijekove i politiku lijekova u Republici Hrvatskoj. Ekonomske evaluacije zdravstvenih tehnologija naslov je trećeg dijela rada u kojem je opisan teorijski okvir ekonomskih evaluacija. Navode se i ukratko objašnjavaju vrste ekonomskih evaluacija i način mjerenja zdravstvenih koristi. Definirani su pojam i uloga analize troškovne učinkovitosti i praga troškovne učinkovitosti u ekonomskim evaluacijama. Također, objašnjava se pojam i kriteriji distributivne pravednosti te diferencirani prag troškovne učinkovitosti. Na kraju ovog dijela prikazana su prethodna empirijska istraživanja monetarne vrijednosti jedinice zdravlja, kao i primjena ekonomskih evaluacija i praga troškovne učinkovitosti u Europi i Svijetu. U četvrtom dijelu opisane su metode kojima se koristi za određivanje cijene netržišnih dobara i usluga (metoda izrečenih preferencija, odnosno metoda uvjetovanog vrednovanja). Navedenom metodom koristi se u ovom radu pri određivanju monetarne vrijednosti kvalitetom korigirane dodatne godine života (engl.

Quality-adjusted life year, QALY) i dodatne godine života na kraju života (engl. *Value of a Life-Year at the End of Live, EoL-VOLY*). U ovom dijelu prikazan je dizajn scenarija pomoću kojeg se ispitivala spremnost na plaćanje (engl. *Willingness to pay, WTP*) za QALY i EoL-VOLY jedinice, opisan je postupak provedbe istraživanja te je prikazana analiza spremnosti na plaćanje QALY i EoL-VOLY jedinice. U petom dijelu s naslovom Rezultati monetarne vrijednosti QALY i EoL-VOLY jedinice u Republici Hrvatskoj prikazani su i analizirani prikupljeni podaci, izračunate su monetarne vrijednosti QALY i EoL-VOLY jedinica te je testirana teorijska valjanost WTP procjena. U šestom dijelu dobiveni rezultati uspoređeni su s prethodnim istraživanjima te s nekadašnjom preporukom Svjetske zdravstvene organizacije (engl. *World health organization, u nastavku: WHO*) o primjeni praga troškovne učinkovitosti u rasponu od jedan do tri puta BDP-a po stanovniku (Bertram i sur., 2016 i 2021). Također, navode se ograničenja istraživanja i implikacije rezultata istraživanja pri odlučivanju o financiranju lijekova iz javnozdravstvenog proračuna. U sedmom dijelu, Zaključku, izložena je sinteza relevantnih spoznaja kojima su dokazivane temeljna i pomoćne hipoteze.

2. OSNOVNE KARAKTERISTIKE ZDRAVSTVENOG SUSTAVA

Zdravlje je višedimenzionalni koncept koji obuhvaća tjelesnu kondiciju, mentalnu dobrobit, odsustvo bolesti ili invaliditeta i sposobnost učinkovita funkcioniranja u svakodnevnom životu (Constitution of World Health Organization, 1948; Bradley, Goetz i Viswanathan, 2018). Ono je jedinstveno za svaku osobu i ne može se jednostavno zamijeniti ili replicirati kao mnoga druga dobra (Olsen, 2009; Klarman, 1963). Zdravlje je osnovno pravo i preduvjet za sudjelovanje pojedinca u društvenim, ekonomskim i osobnim aktivnostima (Constitution of World Health Organization, 1948; Osypuk i sur., 2014). Izravno utječe na produktivnost radnika (Bloom i Canning, 2003; Hamoudi i Sachs, 1999) zato što zdravi radnici općenito imaju bolju produktivnost rada. Bolja produktivnost radnika dovodi do ekonomskog rasta, a ekonomski rast dugoročno dovodi do poboljšane kvalitete života pojedinca i društva (Hamoudi i Sachs, 1999). S druge strane, narušeno zdravlje ima negativne posljedice za pojedinca, ali i za čitavo društvo. Primjerice, pojava i širenje zaraznih bolesti mogu dovesti do naglog povećanja broja oboljelih i umrlih, a osim toga smanjuje se produktivnosti radnika jer zaražene osobe ne mogu raditi (Baker i sur., 2022, Madhav i sur., 2018; Talisuna, Bloland i D'Alessandro, 2004; Bruckee, Noor i Sattenspiel, 2021; Lindahl i Grace, 2015; Sachs i Malaney, 2002; Ndeboc Fonkwo, 2008; Smith i sur., 2019; Hyman i sur., 2021; Goenka i Liu, 2020). Smanjena produktivnost i povećani troškovi zdravstvene skrbi mogu utjecati na ekonomsku stabilnost pojedinca i njegove obitelji, što može dovesti do manje potrošnje i u konačnici utjecati na društvo u cjelini (Lindahl i Grace, 2015; Arrow, 1963). Osobe koje boluju od kroničnih bolesti i/ili teških bolesti dovode do povećana opterećenja zdravstvenog sustava (Cockerham, Hamby i Oaets, 2017) te imaju značajan utjecaj na zdravstveno (Lindahl i Grace, 2015; Holmes i Deb, 2003; Hickman i Douglas, 2010; Golics i sur., 2013; Wittenberg, Saada i Prosser, 2013; Kim i Given, 2008) i financijsko (Golics i sur., 2013; Carroll i sur., 2005) stanje članova obitelji, prijatelja i zajednicu. Očuvanje zdravlja pozitivno utječe na produktivnost i kvalitetu života pojedinca, što istovremeno donosi korist i za širu zajednicu. Stoga je neophodno ulagati u očuvanje i poboljšanje zdravlja, kako bi se poboljšalo ne samo individualno blagostanje nego i opća dobrobit društva.

WHO (2018, 2011) definira zdravstvenu uslugu kao bilo koju vrstu usluge kojom se nastoji poboljšati zdravlje ili pružiti dijagnoza, liječenje i rehabilitacija osoba koje su bolesne. Zdravstvene usluge mogu biti usmjerene prema populaciji u cjelini i prema pojedincu. Javne zdravstvene usluge koje su usmjerene prema populaciji u cjelini odnose se na analizu zdravstvenog stanja, praćenje zdravlja, promociju zdravlja i preventivne mjere, kontrolu zaraznih bolesti, zaštitu okoliša i higijenu, pripravnost i odgovor na izvanredne situacije te zdravstvenu skrb na radnome mjestu (World Health Organization, 2018 i 2011). Usluge usmjerene prema pojedincu odnose se na promociju zdravlja, mjere za prevenciju bolesti, postavljanje dijagnoze i liječenje, rehabilitaciju, palijativnu skrb, hitnu medicinsku pomoć te

dugotrajnu zdravstvenu njegu (World Health Organization, 2018 i 2011). Za razliku od nekih drugih dobara i usluga, zdravstvena usluga ne konzumira se zbog pružanja zadovoljstva potrošaču (pacijentu), nego zbog potrebe pojedinca da ostane, odnosno postane zdrav. U tom smislu, potražnja za zdravstvenim uslugama izvedena je iz potražnje za zdravljem (Olsen, 2009; Arrow, 1963).

Zdravstveni sustav čini skup organiziranih institucija, resursa, praksi i postupaka koji su usmjereni na održavanje i poboljšanje zdravlja stanovništva te pružanje zdravstvenih usluga i skrbi za bolesne i ozlijeđene osobe (Figureas i sur., 2012; World Health Organization, 2000). Ciljevi zdravstvenih sustava uobičajeno se odnose na (1) poboljšanje zdravlja stanovništva, odnosno poboljšanje prosječne razine zdravlja i pravednosti u raspodjeli zdravstvenih usluga, (2) poboljšanje prosječne kvalitete i reakcije sustava kad pojedinci dolaze u kontakt sa zdravstvenim sustavom te (3) poboljšanje pravednosti u financijskim doprinosima zdravstvenom sustavu te ravnotežnu raspodjelu opterećenja zdravstvenog sustava (World Health Organization, 2000). Funkcije koje zdravstveni sustavi obavljaju kako bi se ostvarili ciljevi uključuju pružanje zdravstvenih usluga, financiranje zdravstvenog sustava te stvaranje i razvoj resursa potrebnih za pružanje zdravstvenih usluga (Durán i sur., 2012).

2.1. Specifičnosti tržišta u sektoru zdravstva

Tržišta zdravstvenih usluga smatraju se gotovo nesavršenim tržištima (Olsen, 2009), a razlikuju se od drugih tržišta zbog nepredvidive potražnje, neizvjesnih ishoda, visokog stupnja regulacije i državne intervencije, izvora financiranja dobara i usluga, impersonalnih odnosa između sudionika te utjecaja na opće blagostanje društva.

Pacijenti se obično koriste zdravstvenim uslugama radi ozdravljenja ili očuvanja zdravlja, pri čemu su više usmjereni na osobno blagostanje i brigu o zdravlju, a manje na cijenu ili druge racionalne faktore (Mwachofi i Al-Assaf, 2011). Proizvođači zdravstvenih usluga, poput bolnica ili drugih zdravstvenih ustanova, nastoje pružiti uslugu visoke kvalitete pacijentima, a za razliku od proizvođača na drugim tržištima, maksimalizacija profita obično im nije glavni motiv za obavljanje djelatnosti (Olsen, 2009; Meyer i sur., 2003; Sorato i sur., 2020).

Pacijenti nemaju potpune informacije o vremenu nastupanja, trajanju i/ili troškovima bolesti, ni o očekivanu učinku zdravstvenih usluga na njihovo zdravlje (Iszaid, Hafizan i Muhamad, 2018; Arrow, 1963). Iako liječnici raspolažu s relativno više informacija od pacijenata, ni oni nemaju potpune informacije o ishodima liječenja (Olsen, 2009; Arrow, 1963; Mwachofi i Al-Assaf, 2011). Odluke pacijenata o korištenju zdravstvenih usluga temelje se na povjerenju u osobnog/obiteljskog liječnika (Souba i Tsai, 2019), što znači da transakcije između liječnika i pacijenta, posebno u primarnoj skrbi, nisu impersonalne.

Na tržištima zdravstvenih usluga prisutna su privatna i javna dobra. Privatna dobra su ona koja su isključiva za potrošnju drugih i imaju pozitivan oportunitetni trošak korištenja, odnosno granični trošak proizvodnje (Olsen, 2009). Primjeri privatnih dobara u zdravstvu uključuju lijekove na recept, specijalizirane medicinske usluge, hospitalizaciju, dentalne i oftalmološke usluge, sistematske preglede, estetske zahvate, usluge *wellnessa* i *fitnessa*, dugotrajnu skrb, medicinsku opremu za kućnu njegu. Ova dobra zahtijevaju izravno plaćanje od korisnika (pacijenta) ili djelomično (potpuno) pokriće putem zdravstvenog osiguranja, pri čemu njihova dostupnost ovisi o financijskim mogućnostima pojedinca ili karakteristikama zdravstvenog sustava (vidjeti dio 2.2.).

Za razliku od privatnih dobara, javna dobra u zdravstvu namijenjena su svim članovima zajednice i nužna su za očuvanje zdravlja (Cunningham, 2011; Olsen, 2009). Preventivni zdravstveni programi jedan su od primjera javnih dobara jer su uglavnom dostupni svim građanima bez obzira na njihovu sposobnost plaćanja (Mills i Gibson, 1988; Rodrigues i Plotkin, 2020). Kada se radi o dobrima koja su nužna za očuvanje zdravlja populacije, poput javne nabave i distribucije cjepiva protiv zaraznih bolesti, opravdana je državna intervencija. Međutim, isto se možda ne može reći za javno financiranje drugih zdravstvenih usluga, poput estetskih zahvata, programa *wellnessa* ili specijaliziranih sportskih rehabilitacija, koji se ne smatraju nužnima za očuvanje općeg zdravlja populacije.

Na tržištu zdravstvenih usluga postoji mnogo pacijenata, dok broj pružatelja zdravstvenih usluga, uključujući bolnice, klinike, liječnike, farmaceutske tvrtke, osiguravajuće tvrtke, dobavljače medicinske opreme i druge zdravstvene stručnjake, može varirati ovisno o različitim čimbenicima poput lokacije, veličine populacije, stupnja razvijenosti zdravstvenog sustava i regulacija (Dawkins i sur., 2021; Barreto i sur., 2021; OECD, 2020; Olsen, 2009). Cijena na tržištu zdravstvenih usluga obično se određuje na temelju različitih regulacija i/ili propisa te pregovora između proizvođača lijeka / nositelja odobrenja i platitelja.

Ulazak na tržište zdravstvenih usluga nije slobodan. Na tržištu zdravstvenih usluga postoje brojni propisi i regulacije koji obuhvaćaju različite aspekte, kao što su zabrana pružanja zdravstvenih usluga osobama koje nisu medicinske struke (Arrow, 1963), postupci plasiranja farmaceutskih proizvoda na tržište, nadzor nad otvaranjem novih medicinskih objekata (Mills i Gibson, 1988), te regulacija broja zdravstvenih stručnjaka u određenoj regiji (Cunningham, 2011). Pacijenti također ne uživaju potpunu slobodu ulaska na tržište zdravstvenih usluga. Bez uputnice osobnog / obiteljskog liječnika pacijenti obično ne mogu samostalno pristupiti bolničkoj skrbi (Olsen, 2009). Pacijentima je također ograničen samostalan pristup lijekovima koji bi mogli predstavljati rizik po zdravlje. Za razliku od ulaska na tržište zdravstvenih usluga, izlazak iz tržišta je slobodan.

U kontekstu tržišta zdravstvenih usluga, osim homogenih proizvoda (zdravstvenih usluga ili tretmana koji su slični ili zamjenjivi u svojim učincima i karakteristikama poput generičkih i biosličnih lijekova) (Dubey i Dubey, 2009), postoje i heterogeni proizvodi (zdravstvene usluge ili tretmani koji se razlikuju po svojim karakteristikama, učincima ili kvaliteti poput različitih kirurških zahvata za istu vrstu karcinoma) (Trinh i Begun, 2019; Olsen, 2009).

Na tržištima zdravstvenih usluga, kao i na mnogim drugim tržištima izvan zdravstvenog sektora, javljaju se nepravilnosti koje uključuju nesigurnost (Hurley, 2000; Arrow, 1963), asimetrične informacije (Mwachofi i AL-Assaf, 2011; Olsen, 2009; Born i Sirmans, 2020; Lammers i Warmerdam, 2010; Lotfi i sur., 2015; Drummond, Jönsson i Rutten, 1997; Arrow, 1972), eksternalije (Jacobsson, Carstensen i Borgquist, 2005; Arrow, 1972) i moralni hazard (Arrow, 1968). Svaka od ovih nepravilnosti ukratko se objašnjava u nastavku.

Kao jedno od obilježja, nesigurnost se može odnositi na znanstvenu, praktičnu i osobnu (Han, Klein i Arora, 2011; Arrow, 1963). Znanstvena nesigurnost obuhvaća neizvjesnosti o dijagnozi, prognozi, uzročnim objašnjenjima i preporukama za liječenje (Epstein, Korones i Quill, 2010; Carney i sur., 2004; Carney i sur., 2007; Kim i Lee, 2018; Meyer i sur., 2021). Praktična nesigurnost odnosi se na strukture i procese skrbi, poput nesigurnosti u kompetenciju obiteljskog liječnika, kvalitetu skrbi dobivenu od određenog liječnika ili ustanove, obaveze i postupke koje je nužno poduzeti kako bi se pristupilo zdravstvenoj skrbi (Eachempati i sur., 2022). Osobna nesigurnost odnosi se na psihosocijalne i egzistencijalne probleme, uključujući učinke bolesti ili liječenja na ciljeve ili stav o životu, osobne odnose, dobrobit obitelji i prijatelja ili osjećaj smisla u životu (Mackintosh i Armstrong, 2020; Babrow, Kasch i Ford, 1998; Parry, 2003).

Asimetrija informacija, kao drugo obilježje, najčešće se veže uz tržište osiguranja. Na tom tržištu osiguranici imaju bolje informacije o svojim zdravstvenim rizicima u odnosu na osiguravatelje, a koji raspolažu samo s prosječnim podacima o rizicima populacije. Ova asimetrija može rezultirati negativnom selekcijom u kojoj osobe s nižim zdravstvenim rizicima mogu prestati plaćati više premije koje su postavila osiguravajuća društva, a kako bi pokrila veće zdravstvene rizike drugih pojedinaca (Brazier i sur., 2017). U ekstremnim slučajevima, to može dovesti do nestabilnosti na tržištu osiguranja. Osim na tržištu osiguranja, asimetrija informacija događa se na različitim razinama unutar zdravstvenog sustava – pacijent i njegov liječnik, liječnik i bolnica, bolnica i agencija za financiranje zdravstvene zaštite (Major, 2019; Fabes i sur., 2022; Wu, Jin i Wang, 2022; Hall i sur., 2002).

Eksternalije na tržištima zdravstvenih usluga, kao treće obilježje, mogu biti pozitivne ili negativne (Arrow, 1972; Jnawali, Tyshenko i Oraby, 2021). Pozitivne eksternalije odnose se na situacije u kojima poboljšanje zdravlja jedne osobe može dovesti do poboljšanja

društvenog blagostanja. Primjer su pozitivnih eksternalija u zdravstvu imunizacijski programi kojima se može smanjiti širenje bolesti u društvu (White, 2018; Roper, Kirkconnell Hall i Cohn, 2021). Negativne eksternalije odnose se na ponašanje pojedinca kojim se smanjuje kvaliteta ili narušava zdravlje drugih (Hurley i Mentzakis, 2013), što može dovesti do smanjenja blagostanja društva. Primjeri negativnih eksternalija u zdravstvu uključuju širenje zaraznih bolesti (Leeson i Rouanet, 2021; Leal i sur., 2017), antimikrobnu rezistenciju prouzročenu pretjeranom ili neprimjerenom uporabom antibiotika (WHO, 2022), zagađenje zraka te konzumaciju alkohola i opojnih sredstava (Olsen, 2009). Glavna razlika između javnih dobara i eksternalija leži u njihovu namjernom ili nenamjernom utjecaju na zajednicu. Javna dobra su namjerno stvorena s ciljem utjecaja na zajednicu, dok eksternalije nastaju kao nenamjerna posljedica određene aktivnosti.

Moralni hazard, kao četvrto obilježje, predstavlja situaciju u kojoj pacijenti povećavaju svoje rizično ponašanje ili troškove skrbi jer znaju da neće snositi puni financijski teret takvih postupaka (Arrow, 1968; Rostamkalae, Jafari i Gorji, 2022). Kad se zdravstveni sustav financira većim dijelom ili u potpunosti iz javnih sredstava (vidjeti dio 2.2.), pacijenti mogu biti skloni češće tražiti medicinske usluge (Alessie i sur., 2020). Primjeri moralnog hazarda mogu uključivati češće posjete liječniku zbog manjih simptoma te odabir skupljih medicinskih postupaka ili lijekova bez nužnosti (Thönnnes, 2019; Einav i Finkelstein, 2018). Primjenom različitih zdravstvenih politika nastoji se poticati savjesno korištenje javnim zdravstvenim resursima od pacijenata i liječnika (detaljnije opisano u dijelu 2.4.).

Moralni hazard, kao i sva prethodno opisana obilježja tržišta zdravstvenih usluga, može negativno utjecati na zdravstveni sustav, odnosno može rezultirati povećanim troškovima, neučinkovitom uporabom resursa i smanjenom kvalitetom skrbi. Drugim riječima, iako država ulaže napore kako bi stvorila pravedan, učinkovit i održiv zdravstveni sustav, može doći do gubitka troškovne učinkovitosti u zdravstvenom sustavu i smanjenja općeg blagostanja društva (Laffont i Martimort, 2002).

2.2. Vrste zdravstvenih sustava

Zdravstveni sustavi razlikuju se među državama s obzirom na izvor financiranja, izbor pružatelja usluge, princip solidarnosti i ulogu vlade. Primjenom tih kriterija identificirana su tri osnovna modela zdravstvenih sustava – Bismarckov model, Beveridgeov model i privatni model (Delnoij, 2013; Lameire i sur., 1999; Sheingloth i Hahn, 2014).

Bismarckov model financiranja zdravstvenih sustava nastao je u Njemačkoj 1883. godine (Donev, Kovacic i Laaser, 2013). U ovome modelu zdravstveno osiguranje obavezno je za sve građane, odnosno svi građani pridonose zdravstvenom sustavu najčešće obaveznim

doprinosima iz plaća. U Bismarckovu modelu postoji niz različitih osiguravatelja (privatnih osiguravateljskih društava) te se potiče konkurencija između njih kako bi se povećala kvaliteta i učinkovitost usluga (Delnoij, 2013). Građani sami biraju osiguravatelja. Bismarckov model obično uključuje plaćanje na temelju sposobnosti, odnosno visina doprinosa ovisi o prihodima pojedinaca, to jest pojedinci s višim prihodima za osiguranje plaćaju više, dok oni s nižim primanjima plaćaju manje (Bevan, Helderma i Wilsford, 2010). Kod ovog modela osigurana je visoka razina pokrivenosti zdravstvenim uslugama za sve osiguranike, što znači da većina medicinskih usluga i postupaka ulazi u okvir osiguranja. Zdravstveni sustav oslanja se na privatni i javni sektor, a pacijenti često imaju slobodan izbor između tih sektora (World Health Organization, 2000). Vlada ima važnu ulogu u regulaciji i nadzoru. Zdravstvene usluge često se pružaju od privatnih izvođača te su pod nadzorom javnih osiguravatelja. Osim Njemačke, države koje primjenjuju Bismarckov model su Francuska, Austrija, Švicarska i države Beneluxa (Lameire i sur., 1999; Böhm i sur., 2013).

Beveridgeov model financiranja nastao je u Velikoj Britaniji, inicijalno na temelju Beveridgeova izvješća (1942). Ovaj model temelji se na načelu univerzalnog zdravstvenog osiguranja i državne odgovornosti za osiguravanje zdravstvene zaštite za sve građane (World Health Organization, 2000). U Beveridgeovu modelu zdravstvena zaštita financira se iz poreza i drugih javnih izvora. Time se sugerira da svi građani imaju pravo na jednaku razinu zdravstvene usluge bez obzira na njihov ekonomski status (Bevan, Helderma i Wilsford, 2010). Većina zdravstvenih ustanova i pružatelja usluga u javnom su vlasništvu ili pod državnom kontrolom. Beveridgeov model obično uključuje jedinstveni sustav zdravstvene zaštite, što znači da se svi građani koriste istim zdravstvenim uslugama. Građani često plaćaju malu participaciju za medicinske usluge čime se smanjuje financijska barijera za pristup zdravstvu (Gaeta i sur., 2017). U odnosu na Bismarckov model financiranja, kod ovog modela vlada ima veću ulogu u financiranju i pružanju zdravstvenih usluga (Wallace, 2013). Osim Velike Britanije, Beveridgeov model primjenjuje se i u Španjolskoj, Švedskoj, Danskoj, Norveškoj, Finskoj, Portugalu i Islandu (Lameire i sur., 1999; Böhm i sur. 2013).

U odnosu na Beveridgeov i Bismarckov model financiranja zdravstvenog sustava, privatnim modelom financiranja zdravstvenog sustava dopušta se veći stupanj tržišne konkurencije (Klinton, 2020). Primjer privatnog modela zdravstvenog sustava može se pronaći u SAD-u. U privatnome modelu građani plaćaju premije zdravstvenog osiguranja privatnim osiguravateljskim društvima ili kroz sudjelovanje u programima zdravstvenog osiguranja poslodavaca. Pacijenti koji nemaju zdravstveno osiguranje obično izravno plaćaju troškove liječenja (u cijelosti ili participacijom u dijelu troška) (Mackintosh i sur., 2016). Troškovi mogu uključivati posjete liječniku, lijekove, hospitalizaciju i dijagnostičke preglede. Pacijenti korisnici socijalne skrbi za siromašne i starije (programi Medicare i Medicaid) (Donev, Kovacic i Laaser, 2013) plaćaju dio troškova liječenja. Privatnim modelom potiče

se konkurencija između različitih pružatelja zdravstvenih usluga (privatnih bolnica, klinika, liječnika), čime bi se trebala poboljšati kvaliteta usluga i učinkovitost zdravstvenog sustava. U privatnom modelu pacijenti često imaju veći izbor pružatelja usluga i sami mogu odabrati liječnika ili bolnicu. Jedan je od glavnih nedostataka privatnog modela taj što može dovesti do nejednakosti u pristupu zdravstvenoj skrbi s obzirom na to da pojedinci s nižim prihodima ili težim bolestima mogu imati poteškoća s plaćanjem privatnog osiguranja i/ili izravnim plaćanjem zdravstvenih usluga (Basu i sur., 2012). U odnosu na druga dva modela, vlada ima manju ulogu u pružanju zdravstvenih usluga, a tržište igra ključnu ulogu u organizaciji i financiranju. Neovisno o primijenjenom modelu, svaki zdravstveni sustav nastoji postići optimalnu kombinaciju, odnosno ravnotežu između primjerene razine pristupa zdravstvenoj skrbi, kvalitete skrbi i učinkovita upravljanja troškovima.

2.3. Zdravstveni sustav Republike Hrvatske

Zdravstveni sustav Republike Hrvatske temelji se na načelima sveobuhvatnosti, kontinuiranosti i dostupnosti zdravstvene zaštite, cjelovitosti pristupa primarne zdravstvene zaštite, specijalizirana pristupa, nediskriminacije i funkcionalne integracije (Plan zdravstvene zaštite Republike Hrvatske, NN 19/2020-479). S obzirom na izvor financiranja zdravstvenog sustava, princip solidarnosti i ulogu vlade, hrvatski zdravstveni sustav predstavlja kombinaciju Bismarckova i Beveridgeova modela financiranja (vidjeti dio 2.2.). Hrvatski zdravstveni sustav djeluje na više razina: primarnoj, sekundarnoj i tercijarnoj razini (HZZO, n.d. a). Primarna zdravstvena zaštita obuhvaća domove zdravlja, ambulante obiteljske medicine, zdravstvenu zaštitu djece i žena, patronažnu zdravstvenu zaštitu, njegu bolesnika u kući, stomatološku i higijensko-epidemiološku zdravstvenu zaštitu, preventivno-odgojne mjere za zdravstvenu zaštitu školske djece i studente, laboratorijsku dijagnostiku, ljekarne i hitnu medicinsku pomoć (HZZO, n.d. a). Sekundarna zdravstvena zaštita odnosi se na bolničku zdravstvenu zaštitu i specijalističku zdravstvenu zaštitu. Tercijarna zdravstvena zaštita obuhvaća najsloženije oblike zdravstvene zaštite od specijalističke i bolničke djelatnosti (HZZO, n.d. a).

U zdravstvenom sustavu Republike Hrvatske razlikuje se obvezno i dobrovoljno zdravstveno osiguranje. Obveznim zdravstvenim osiguranjem obuhvaćeni su državljani Republike Hrvatske, strani državljani s privremenim ili stalnim boravkom u Republici Hrvatskoj, djeca do 18 godine života, umirovljenici, osobe zaposlene u Republici Hrvatskoj, članovi obitelji osiguranika, samostalni obrtnici i poduzetnici te osobe koje primaju socijalne naknade (Zakon o izmjenama i dopunama Zakona o obveznom zdravstvenom osiguranju, NN 80/13, 137/13, 98/19, 33/23, u nastavku: Zakon o obveznom zdravstvenom osiguranju). Prava iz obveznog zdravstvenog osiguranja, kao i pravo u slučaju ozljede na radu i profesionalne bolesti obuhvaćaju pravo na zdravstvenu zaštitu i pravo na novčanu naknadu (Zakon o

obveznom zdravstvenom osiguranju). Putem prava na zdravstvenu zaštitu osiguranici imaju pravo na „primarnu zdravstvenu zaštitu, specijalističko-konzilijarnu zdravstvenu zaštitu, bolničku zdravstvenu zaštitu, pravo na lijekove koji su utvrđeni osnovnom i dopunskom listom lijekova Zavoda, dentalna pomagala koja su utvrđena osnovnom i dopunskom listom dentalnih pomagala Zavoda, ortopedska i druga pomagala koja su utvrđena osnovnom i dopunskom listom ortopedskih i drugih pomagala Zavoda, zdravstvenu zaštitu u drugim državama članicama, ugovornim državama i trećim državama” (Zakon o obveznom zdravstvenom osiguranju, točka 1). Osiguranici imaju pravo na novčanu nadoknadu za privremene nesposobnosti ili sprječivosti za rad zbog korištenja zdravstvenom zaštitom, zbog nemogućnosti obavljanja poslova, za troškove prijevoza nastalih zbog korištenja zdravstvenom zaštitom, za troškove smještaja jednog roditelja ili osobe koja se skrbi o djetetu tijekom bolničkog liječenja djeteta (Zakon o obveznom zdravstvenom osiguranju, čl. 36, točka 1).

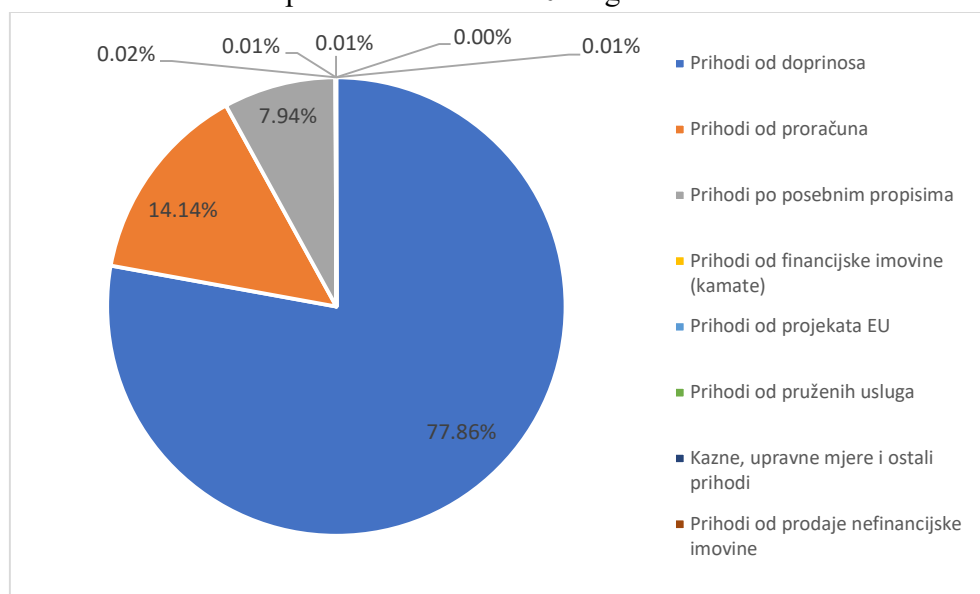
Prema Zakonu o izmjeni Zakona o dobrovoljnom zdravstvenom osiguranju (NN 85/06, 71/10, 53/20, 120/21, 23/23; u nastavku: Zakon o dobrovoljnom zdravstvenom osiguranju) dobrovoljno zdravstveno osiguranje obuhvaća dopunsko, dodatno i privatno zdravstveno osiguranje. Dopunsko zdravstveno osiguranje može se ostvariti sklapanjem ugovora između osiguranika starijeg od 18 godina i HZZO-a, odnosno drugoga privatnog osiguratelja. Prema Zakonu o dobrovoljnom zdravstvenom osiguranju, pravo na dopunsko zdravstveno osiguranje iz proračuna HZZO-a imaju: osobe sa stopostotnim oštećenjem organizma, utvrđenim višestrukim oštećenjima, kao i osobe s tjelesnim ili mentalnim oštećenjima ili psihičkim bolestima koje ih sprječavaju u samostalnom obavljanju aktivnosti primjerenih njihovoj dobi, darivateljci dijelova ljudskog tijela u svrhu liječenja, dobrovoljni darivateljci krvi s više od 35 darivanja za muškarce, odnosno više od 25 darivanja za žene, redoviti učenici i studenti stariji od 18 godina te osobe čiji prihod po članu kućanstva u prethodnoj kalendarskoj godini manji od iznosa određenog Zakonom o dobrovoljnom zdravstvenom osiguranju.

Osobe koje imaju ugovoreno dopunsko zdravstveno osiguranje oslobođene su od plaćanja troškova zdravstvene zaštite iz obveznog zdravstvenog osiguranja. Izuzetak su pojedini lijekovi koji se nalaze na Dopunskoj listi lijekova, a koje je potrebno nadoplatiti. Također, ne plaćaju se participacije za preglede i izdane recepte za lijekove u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, hospitalizacije, specijalistički pregledi i dijagnostike, troškovi ortopedskih i drugih pomagala, dentalne zdravstvene zaštite i protetike te troškovi fizikalne rehabilitacije (Zakon o dobrovoljnom zdravstvenom osiguranju). Dodatnim zdravstvenim osiguranjem osigurava se viši standard zdravstvene zaštite od prava iz obveznog zdravstvenog osiguranja i širi raspon prava u odnosu na prava iz dopunskog zdravstvenog osiguranja (Zakon o dobrovoljnom zdravstvenom osiguranju), primjerice sistematski pregledi. Ugovaranjem

privatnog zdravstvenog osiguranja, osobama koje borave u Hrvatskoj i koje prema Zakonu o obveznom zdravstvenom osiguranju i zdravstvenoj zaštiti stranaca u Republici Hrvatskoj (NN 80/13, 15/18, 26/21, 46/22) nisu obavezne biti osigurane omogućuje se pristup uslugama zdravstvene zaštite.

Zdravstveni sustav Republike Hrvatske financira se iz: (1) doprinosa obveznog zdravstvenog osiguranja, (2) državnog proračuna, (3) prihoda po posebnim propisima u koje pripadaju prihodi od sufinanciranja cijene usluge, prihodi od premije dopunskog osiguranja, prihodi od premije obveznog osiguranja od automobilske odgovornosti, prihoda od inozemnih osiguranja na temelju sklopljenih međunarodnih ugovora o zdravstvenom osiguranju, (4) prihoda od sudskih taksi, regresnih postupaka i prihoda od popusta za lijekove s osnovne i dopunske liste lijekova i posebno skupih lijekova te prihoda od naknada za uvrštenje lijeka na listu lijekova HZZO-a, (5) prihoda od imovine, (6) pomoći iz inozemstva, (7) prihoda od pruženih usluga, (8) ostalih prihoda, te (9) prihoda od prodaje nefinancijske imovine (HZZO, 2023a). Na sljedećem grafikonu prikazana je struktura prihoda HZZO-a u 2022. godini.

Grafikon 1: Struktura prihoda HZZO-a u 2022. godini

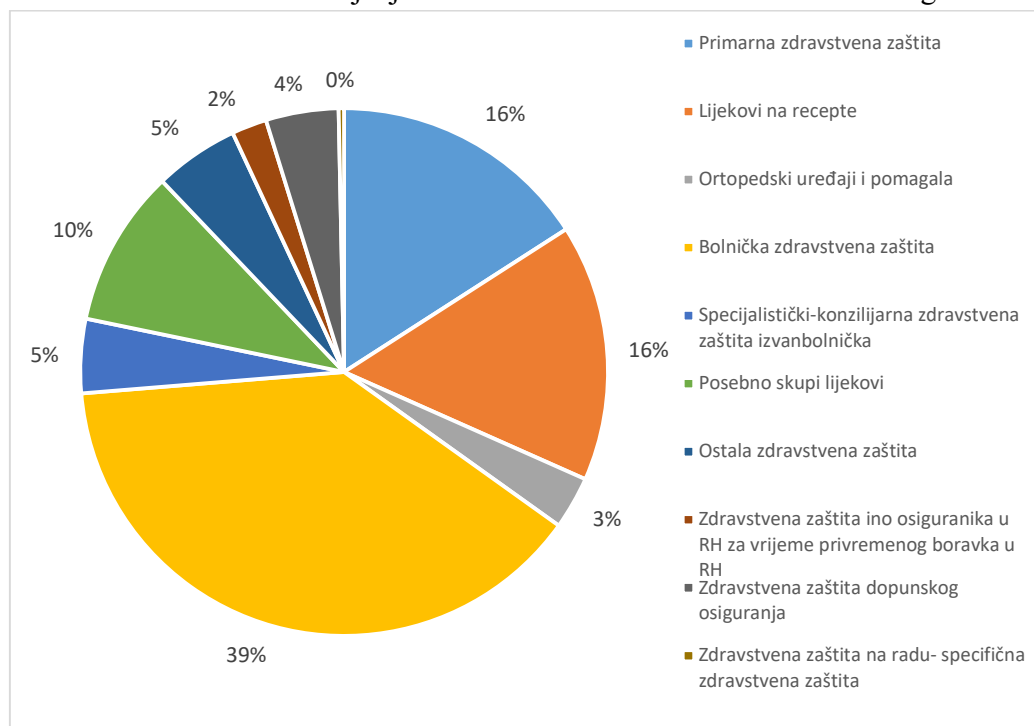


Izvor: HZZO (2023a)

Većina prihoda javnog zdravstvenog sustava Republike Hrvatske (oko 99 %) ostvaruje kroz doprinose iz obveznog zdravstvenog osiguranja, kroz prihode od državnog proračuna te kroz prihode po posebnim propisima.

Iz proračuna HZZO-a financiraju se: (1) primarna zdravstvena zaštita, (2) lijekovi na recepte, (3) ortopedski uređaji i pomagala, (4) bolnička zdravstvena zaštita, (5) specijalističko-konzilijarna zdravstvena zaštita, izvanbolnička, (6) posebno skupi lijekovi, (7) ostala zdravstvena zaštita, (8) zdravstvena zaštita inozemnih osiguranika u Republici Hrvatskoj tijekom privremenog boravka u Republici Hrvatskoj, (9) zdravstvena zaštita dopunskog osiguranja, (10) zdravstvena zaštita na radu, (11) naknade plaće zbog privremene nesposobnosti za rad, (12) naknade, (13) rashodi za zaposlene, (18) materijalni izdaci, (19) financijski izdaci, (20) rashodi po projektima EU, (21) ostali rashodi – naknade štete, (22) rashodi za nabavu nefinancijske imovine i (23) izdaci za financijsku imovinu i otplate zajmova (HZZO, 2023a). Sve navedene kategorije čine sveukupne rashode i izdatke HZZO-a. Ukupne rashode HZZO-a čine kategorije od 1 do 22, dok izdvajanja za ukupnu zdravstvenu zaštitu čine kategorije od 1 do 10 (HZZO, 2023a). U 2022. godini izdvajanja za ukupnu zdravstvenu zaštitu iznosila su 3 892 753 628,91 €, dok su izdvajanja za sveukupne rashode i izdatke iznosila 4 420 063 273,34 € (HZZO, 2023a). Budući da izdvajanja za zdravstvenu zaštitu čine gotovo 88 % sveukupnih rashoda i izdataka HZZO-a u 2022. godini, na Grafikonu 2 prikazana je struktura tih izdvajanja.

Grafikon 2: Struktura izdvajanja HZZO-a za zdravstvenu zaštitu u 2022. godini



Izvor: HZZO (2023a)

Izdvajanja za primarnu zdravstvenu zaštitu, lijekove na recept, bolničku zdravstvenu zaštitu (u koju su uključeni i bolnički lijekovi) te posebno skupe lijekove u 2022. godini iznosila su 3 118 063 275,86 €, odnosno oko 80 % izdvajanja za zdravstvenu zaštitu HZZO-a (Grafikon 2), odnosno oko 70 % sveukupnih rashoda i izdataka HZZO-a (HZZO, 2023a). Razina ukupnih izdvajanja za lijekove u Hrvatskoj određena je, općenito govoreći, razinom cijena i obrascima potrošnje, pri čemu se oba faktora značajno razlikuju između država (Kanavos i sur., 2013 i 2011; Danzon i Furukawa, 2008; Leopold i sur., 2013; Iyengar i sur., 2016; Vogler, Kilpatrick i Babar, 2015; Vogler, Vitry i Babar, 2016; Jönsson i sur., 2016). Razlike između pojedinih vrsta lijekova i općenito karakteristike politike lijekova u Republici Hrvatskoj te trendovi u izdvajanjima za lijekove iz različitih izvora od 2014. do 2022. godine analizirani su u nastavku.

2.4. Politika lijekova

Lijek ili preparat je farmaceutski proizvod namijenjen za ljudsku uporabu radi prevencije bolesti ili liječenja bolesti (World Health Organization, n.d.; World Health Organization, 2002; Zakon o lijekovima, NN 76/13, 90/14, 100/18).

Tržište lijekova dio je tržišta zdravstvenih usluga koji se odnosi na proizvodnju, distribuciju i prodaju te kupnju lijekova (González Peña, López Zavala i Cabral Ruelas, 2021), a uključuje istraživanje i razvoj novih lijekova, njihovu proizvodnju, registraciju, distribuciju, marketing i prodaju (Kumar i sur., 2014; Eichler i sur., 2008; Sendyona, Odeyemi i Maman, 2016). Proizvedeni lijekovi moraju dobiti odobrenje nadležnih regulatornih tijela kako bi bili plasirani na tržište i postali dostupni pacijentima, sa ili bez recepta, a partikularnosti traženja i dobivanja odobrenja ovise o vrsti lijeka (Sendyona, Odeyemi i Maman, 2016), o čemu se više piše u nastavku. Tržište lijekova uključuje i različite dionike: farmaceutske tvrtke, regulatorna tijela, zdravstvene organizacije i osiguravajuće tvrtke, ljekarnike i ljekarnice, zdravstvene radnike i liječnike, pacijente, distribucijske lance i istraživačke i akademske ustanove (Sendyona, Odeyemi i Maman, 2016). Tržište lijekova strogo je regulirano jer lijekovi imaju izravan utjecaj na zdravlje stanovništva, što uključuje i potencijalno štetne posljedice na zdravlje (Broz, 2014). Regulacije na tržištu lijekova imaju nekoliko ciljeva. Prvo, njima se osigurava da su lijekovi sigurni i učinkoviti za uporabu. Drugo, cilj je stvoriti poštene tržišne uvjete (Craig i Malek, 1995) i osigurati pristupačnost i dostupnost lijeka za pacijente. Treće, kroz primjenu različitih politika lijekova, poput upravljanja uvođenja na tržište lijekova (eng. *Managed entry agreement*) za patentirane lijekove te primjenom internog referenciranja moguće je utjecati na smanjenje cijena lijekova (Danzon i Chao, 2000; Dubois i sur., 2015; Morton i Boller, 2017) (detaljnije objašnjeno u nastavku teksta).

Politika lijekova obuhvaća skup pravila, smjernica i regulacija koje se odnose na proizvodnju, registraciju, distribuciju, propisivanje, pristup, upotrebu i nadzor lijekova unutar nekog zdravstvenog sustava (World Health Organization, 2020; Seiter, 2013). Ciljevi politika lijekova višedimenzionalni su te uključuju pitanja koja se odnose na javno zdravlje, javnu potrošnju i industrijske poticaje (Ess, Schneeweiss i Szucs, 2003). U državama Europe primjenjuju se različite politike lijekova, a one uključuju cjenovne politike (Stragardt i Schreyögg, 2006; Remuzat i sur., 2015; Persson i Jösso, 2016; Leopold i sur., 2012), politiku generičkih lijekova, liste lijekova, politike namijenjene smanjenu propisivanju lijekova od liječnika (Simoens, 2008; Vogler, 2012; World Health Organization, 2015; Windmeijer i sur., 2005) i sporazume o upravljanom uvođenju (eng. *Managed Entry Agreements*) (Ferrario i Kanavos, 2015; Zimmerman, Vogler i Pedersen 2015; Morel i sur., 2013). Svaka od politika ukratko se objašnjava u nastavku.

Najpoznatije cjenovne politike obuhvaćaju kontrolu cijena proizvoda, referentnu cijenu i kontrolu profita proizvođača (Ess, Schneeweiss i Szucs, 2003). Kontrola cijene proizvoda obuhvaća utvrđivanje maksimalne cijene koju proizvođač može naplatiti za lijek, dok je kontrola profita povezana s ograničavanjem zarade proizvođača od prodaje lijeka. Referentna cijena lijeka odnosi se uspoređivanje cijena lijekova unutar grupa lijekova sa sličnim terapijskim učincima ili indikacijama na temelju kojih se određuje cijena novog lijeka

(Dickson i Redwood, 1998; Drummond i sur., 2015). Međunarodna referentna cijena najčešće se primjenjuje pri određivanju cijene lijeka koji ulazi na tržište, dok se interni referentni sustav cijena primjenjuje radi poticanja cjenovne konkurencije proizvođača lijeka / nositelja odobrenja lijekova na domaćem tržištu (Barros, 2010). Politikom generičkih lijekova nastoji se smanjiti troškove lijekova tako da se liječnike usmjerava na propisivanje generičkih lijekova koji imaju istu djelatnu tvar kao originalni lijek, ali moguće nižu cijenu (Mostafa, Mohammad i Ebrahim, 2021; Mohamed Ibrahim i Awiasu, 2020; Francetić, 2006; Pruckner i Schober, 2018; Simoens, 2008 i 2010; Pechlivanoflou i sur., 2011; Cameron i sur., 2012). Liste lijekova imaju dvostruku ulogu. Osim kontrole cijene i dostupnosti lijeka, njima se nastoji kontrolirati propisivanje i potrošnja lijekova te smanjiti ukupna izdvajanja za zdravstvenu zaštitu (pacijent plaća dio cijene lijeka ako se lijek nalazi na dopunskoj listi lijekova; Ess, Schneeweiss i Szucs, 2003). Politike koje su namijenjene kontroli propisivanja lijekova od liječnika uključuju smjernice, informacije o cijenama i jeftinijim alternativama, povratne informacije te primjenu proračunskih ograničenja (Dalton i Byrne, 2017; Thomson i sur., 2020). Sporazumi o upravljanom uvođenju (eng. *Managed Entry Agreements*, MEA) predstavljaju instrumente čija je svrha smanjiti utjecaj nesigurnosti i postići nižu cijenu pri uvođenju inovativnih lijekova na liste lijekova (Ferrario i Kanavos, 2015; Vončina i sur., 2021).

U nastavku se opisuje postupak dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet, kao i postupak određivanja cijene lijeka te se razmatra uloga lista lijekova i postupak uvrštenja različitih lijekova na liste lijekova u Hrvatskoj.

2.4.1. Regulacija tržišta lijekova u Republici Hrvatskoj

Na tržištu lijekova u Hrvatskoj može biti samo onaj lijek koji je prethodno odobren od hrvatske Agencije za lijekove i medicinske proizvode (u nastavku: HALMED) ili Europske komisije. Odobrenje za stavljanje lijeka u promet daje se samo ako je znanstvena ocjena dokumentacije o lijeku potvrdila da je lijek kvalitetan i da je korist od njegove primjene veća od rizika. U Europskoj uniji postoje četiri postupka za odobravanje lijeka: centralizirani postupak, decentralizirani postupak, postupak međusobnog priznavanja i nacionalni postupak (HALMED, 2021a).

U centraliziranom postupku Europska agencija za lijekove provodi stručno-znanstvenu ocjenu dokumentacije o lijeku. Odobrenje za uvrštenje lijeka u promet daje Europska komisija i ono vrijedi za sve članice Europske unije. Centralizirani postupak obavezan je za lijekove s novim djelatnim tvarima namijenjenima liječenju kroničnih, teških i rijetkih bolesti (HALMED, 2021a; Europska agencija za lijekove, 2019, n.d. a). Postupak međunarodnog priznavanja znači da se za lijek koji je već odobren za uvrštenje na tržište u jednoj državi

članici Europske unije može tražiti odobrenje za uvrštenje lijeka u promet i u drugim državama članicama. Nositelj odobrenja, na temelju iste dokumentacije o lijeku koja je već odobrena nacionalnim postupkom, podnosi zahtjev u svakoj državi članici u kojoj traži odobrenje za taj lijek, uključujući i državu članicu u kojoj je lijek odobren (Pravilnik o izmjenama pravilnika o davanju odobrenja za stavljanje lijeka u promet, NN 83/2013-1802 i 32/2021-687; u nastavku: Pravilnik o davanju odobrenja za stavljanje lijeka u promet). Decentralizirani postupak pokreće se kad za lijek nije obavezan centralizirani postupak i kad nositelj odobrenja želi plasirati lijek na nekoliko nacionalnih tržišta istovremeno, pri čemu nemaju odobrenje nijedne države članice (Pravilnik o davanju odobrenja za stavljanje lijeka u promet). Nacionalni postupak pokreće se kad nositelj odobrenja želi plasirati lijek samo u jednoj članici, pri čemu dobiveno odobrenje vrijedi samo na teritoriju te države (HALMED, 2021a; Uredba komisije (EZ) br. 1234/2008; Delegirana Uredba komisije (EU) 2021/756).

Nakon pet godina od dobivanja prvog odobrenja, predlagatelj mora podnijeti Zahtjev za obnovu odobrenja, kako bi se još jednom procijenio omjer koristi i rizika odobrenog lijeka. Moguća su dva ishoda ovisno o rješenju procjene: (1) odobrenje se može obnoviti na neograničeno razdoblje ili (2) zbog opravdanih razloga koji se odnose na farmakovigilanciju, postupak obnove odobrenja potrebno je ponovno provesti nakon pet godina (HALMED, 2021a). Nakon što je odobren zahtjev za uvrštenje novog lijeka na tržište lijekova od Europske agencije za lijekove ili HALMED-a, potrebno je odrediti cijenu novog lijeka.

2.4.2. Vrste lijekova

Prema Zakonu o lijekovima (NN 76/13, 90/14, 100/18) lijekovi se, s obzirom na način izdavanja u Hrvatskoj, dijele na one koji se izdaju na recept i one koji se izdaju bez recepta. Lijekove na recept obično propisuje liječnik primarne zdravstvene zaštite, a pacijent preuzima u ljekarni. Oni koji se mogu kupiti bez recepta u ljekarnama obično se upotrebljavaju za liječenje blagih i uobičajenih zdravstvenih problema te su namijenjeni za kratkotrajnu uporabu i liječenje lakših simptoma bolesti. Lijekovi koji se ne izdaju na recept, međutim, ne odnose se samo na lijekove koje pacijenti / građani mogu samostalno kupiti u ljekarni nego i na one kojima se pacijenti koriste u bolnicama bez recepta (tzv. bolnički lijekovi), a koji se mogu financirati izravno iz bolničkih proračuna ili iz Fonda za posebno skupe lijekove, kako je detaljnije objašnjeno u nastavku.

Lijekovi se mogu podijeliti i s obzirom na zaštićenost i s obzirom na način izdavanja lijeka. S obzirom na zaštićenost, dijele se na inovativne (patentirane) lijekove, generičke lijekove i bioslične lijekove. Za razliku od inovativnih lijekova koji sadrže novu aktivnu tvar ili predstavljaju kombinaciju aktivnih tvari koje se ne nalaze na listi lijekova, generički lijekovi sadrže istu aktivnu tvar s istim terapijskim učincima kao i referentni, odnosno originalni

lijekovi (Europska agencija za lijekove, n.d. d i c; Zakon o lijekovima, NN 76/13, 90/14, 100/18). Biološki lijekovi uključuju imunološke preparate, lijekove proizvedene iz ljudske krvi i plazme, lijekove dobivene biotehnoškim postupcima te lijekove namijenjene naprednoj terapiji (Zakon o lijekovima, NN 76/13, 90/14, 100/18). Prema Europskoj agenciji za lijekove (n.d. b) i Zakonu o lijekovima (NN 76/13, 90/14, 100/18), biološki lijekovi mogu se podijeliti na biološke referentne lijekove (koji su prvi odobreni na tržištu) i bioslične lijekove (imaju slične terapijske učinke kao i referentni lijek, a proizvedeni su iz živih organizama složenim biotehnoškim procesima). Za razliku od generičkih lijekova koji su identični referentnom lijeku, bioslični lijekovi i biološki referentni lijekovi nisu uvijek identični jer bioslični lijekovi ne mogu točno replicirati biološke referentne lijekove zbog prirodnih varijacija u proizvodnji kompleksnih bioloških molekula.

Tema primjene ekonomskih evaluacija u zdravstvu i s tim povezana praga troškovne učinkovitosti najznačajnija je u domeni odlučivanja o financiranju inovativnih (patentiranih) lijekova jer se ekonomske evaluacije primjenjuju najčešće za analize novih tehnologija (iako se mogu jednako primijeniti i na postojeće tehnologije u svrhu, primjerice deinvestiranja pojedinih intervencija / tehnologija), a najčešće se upotrebljavaju u odlučivanju vezanom uz financiranje patentiranih lijekova, i stoga je u nastavku opisan primarno proces određivanja cijena i odluka povezanih uz financiranje lijekova upravo iz ove skupine lijekova. Određivanje cijena biosličnim ili generičkim lijekovima i regulativa povezana s njihovim stavljanjem na liste prikazana je odvojeno u poglavlju 2.4.8.

2.4.3. Određivanje cijene lijeka u Hrvatskoj: eksterno referenciranje

Cijena lijeka na veliko predstavlja prodajnu cijenu lijeka u prometu na veliko u koju nije uključen porez na dodanu vrijednost. Cijena lijeka na veliko izračunava se tako da se na proizvođačku cijenu lijeka dodaje se vrijednost drugih zavisnih troškova i diferencirane veleprodajne marže (čiji je maksimalni iznos 8,5 %) (Pravilnik o izmjenama i dopunama pravilnika o mjerilima za određivanje najviše dozvoljene cijene lijeka na veliko i iznimno više od najviše dozvoljene cijene lijeka na veliko i godišnjeg izračuna cijene lijeka, NN 33/2019, 72/2023; u nastavku: Pravilnik o mjerilima za određivanje najviše dozvoljene cijene lijeka).

Postupak određivanja cijene lijeka koja će se primjenjivati u Hrvatskoj započinje određivanjem najviše dopuštene cijene lijeka na veliko. HALMED određuje najvišu dopuštenu cijenu lijeka na veliko putem eksternog referenciranja. Najviša dopuštena cijena izračunava se na temelju cijene lijeka u usporednim državama. Cijena lijeka koji se uspoređuje, odnosno lijeka iz druge države koji je identičan lijeku za koji se određuje cijena, temelj je za računanje usporedne cijene lijeka. Usporedna cijena lijeka na veliko izračunava

se za svaki pojedini lijek, a ako postoji više lijekova za istu indikaciju u usporednim državama, cijena lijeka izračunava se kao prosjek cijena svih lijekova za istu indikaciju u svakoj pojedinoj državi (Pravilnik o mjerilima za određivanje najviše dozvoljene cijene lijeka). Usporedne države za Hrvatsku su Češka, Italija i Slovenija. U slučaju da lijek nije uvršten na listu lijekova u tim državama, služi se cijenama lijeka iz Španjolske i Francuske. Usporedna cijena lijeka na veliko izračunava se tako da se cijena usporednog lijeka na malo pomnoži s faktorom umnoška koji određuje HALMED i koji se prilaže uz Pravilnik o mjerilima za određivanje najviše dozvoljene cijene lijeka. Samim time najviša dopuštena cijena lijeka na veliko iznosi najviše 100 % prosječne usporedne cijene lijeka (Pravilnik o mjerilima za određivanje najviše dozvoljene cijene lijeka).

2.4.4. Liste lijekova u Hrvatskoj

Nakon što je lijek registriran te mu je određena najviša dopuštena cijena na veliko od HALMED-a, proizvođač lijeka / nositelj odobrenja može uputiti zahtjev HZZO-u za stavljanje lijeka na listu lijekova kako bi lijek koji se ne može izdavati bez kontrole pružatelja skrbi postao dostupan pacijentima (s doplatom ili bez, bilo da se lijek izdaje kroz ljekarne ili je dostupan kao bolnički lijek). Time se primarno osigurava da pacijenti imaju pristup lijeku bez obzira na njihov ekonomski status (osim lijekovima na dopunskoj listi koje pacijenti dijelom sufinanciraju, kako je poslije objašnjeno). Proizvođačima lijeka / nositeljima odobrenja u interesu je da lijek što prije bude uvršten na listu lijekova koji se financiraju iz javnih izvora te da se lijekom koristi što veći broj pacijenata radi ostvarivanja zarade od prodaje lijekova (Broz, 2014). U procesu stavljanja novih patentiranih lijekova na listu lijekova HZZO može, do određene mjere, pregovarati o cijenama lijeka s proizvođačima lijeka / nositeljima odobrenja kako bi se najviša dopuštena cijena lijeka smanjila, odnosno kako bi stvarna cijena lijeka koju će plaćati HZZO (podatak zaštićen povjerljivim ugovorom) bila niža od najviše dopuštene (odnosno cijene koja je javno objavljena na listi) te se tako umanjilo opterećenje javnozdravstvenog proračuna. Nadalje, HZZO za pojedine lijekove koji se nalaze na listi lijekova (i sve lijekove koji se nalaze na Popisu posebno skupih lijekova) propisuje indikacije u kojima se lijekovima može koristiti, čime usmjerava liječnike i pacijente prema racionalnijoj uporabi lijekova te potiče korištenje lijekovima u skupinama pacijenata gdje je primjena tih lijekova najučinkovitija, čime se dodatno smanjuje odnosno kontrolira razina izdataka za lijekove iz javnozdravstvenog proračuna.

U Hrvatskoj lijek može biti uvršten na Osnovnu ili Dopunsku listu lijekova (HZZO, n.d. b). Lijekovi na Osnovnoj i Dopunskoj listi lijekova razlikuju se s obzirom na visinu pokriva troška od HZZO-a. Za lijekove koji se nalaze na Osnovnoj listi lijekova HZZO pokriva cjelokupni trošak lijeka, bilo da se izdaje na recept u ljekarni ili primjerice u bolnici i drugoj ustanovi (Odluka o utvrđivanju Osnovne liste lijekova Hrvatskog zavoda za zdravstveno

osiguranje, NN 143/2022), dok za lijekove koji se nalaze na Dopunskoj listi lijekova HZZO snosi dio troška, odnosno trošak u visini ekvivalentnog lijeka koji se nalazi na Osnovnoj listi lijekova. Razliku između pune cijene lijeka i dijela koji pokriva HZZO plaća pacijent (Odluka o utvrđivanju Dopunske liste lijekova Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje, NN 143/2022).

Osim navedenih lista lijekova, HZZO posebno navodi Popis posebno skupih lijekova (Odluka o izmjenama odluke o utvrđivanju popisa posebno skupih lijekova, NN 16/2022-59, 143/2022-2178; u nastavku: Odluka o utvrđivanju popisa posebno skupih lijekova). HZZO ima zaseban proračun za posebno skupe lijekove, tipično patentirane molekule i biološke lijekove za liječenje raka, autoimunih i rijetkih bolesti, nazvan „Fond za posebno skupe lijekove” (Odluka o utvrđivanju popisa posebno skupih lijekova). Postupak odlučivanja o stavljanju lijeka na Popis posebno skupih lijekova isti je kao i za ostale patentirane lijekove (detaljnije u nastavku). Popis posebno skupih lijekova u načelu je podskup lijekova i indikacija navedenih na Osnovnoj listi lijekova koji se mogu razlikovati od drugih lijekova / indikacija uglavnom po njihovoj visokoj cijeni i posebnom postupku propisivanja (lijekovi s Popisa skupih lijekova pacijentima se propisuju na zahtjev bolničkog liječnika specijalista i uz suglasnost Bolničkog povjerenstva za lijekove i HZZO-a) (Odluka o utvrđivanju popisa posebno skupih lijekova). To su lijekovi s iznimno visokom cijenom terapije, odnosno čiji trošak na godišnjoj razini prelazi po jednom bolesniku iznos veći od trostrukog iznosa BDP-a po glavi stanovnika objavljenog za prethodnu kalendarsku godinu ili lijekovi koji su namijenjen za primjenu u bolničkoj zdravstvenoj ustanovi, a financiranje lijeka izravno iz bolničkih proračuna nije ostvarivo jer je ukupno predviđen utjecaj na proračun Zavoda, a koji se izvodi iz studije utjecaja na proračun, zbog velikog broja bolesnika iznimno visok (Pravilnik o izmjenama i dopunama pravilnika o mjerilima za stavljanje lijekova na listu lijekova Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje, kao i načinu određivanja cijene lijekova koje će plaćati Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje te načinu izvještavanja o njima, NN 33/2019-706, 72/2023-1190; u nastavku: Pravilnik o mjerilima za stavljanje lijeka na listu lijekova). Financiranje skupih lijekova iz „Fonda za skupe lijekove”, tj. povrh bolničkih proračuna, namijenjeno je nenametanju njihove relativno visoke cijene na ionako ograničene bolničke proračune i osiguravanju pravednijeg i nesmetana pristupa za sve bolesnike u Hrvatskoj. Radi lakšeg razumijevanja i ujednačena korištenja pojmovima kroz cijeli rad, u nastavku se pojam „Popis” odnosi na Popis posebno skupih lijekova, dok se pojam „lista” odnosi na Osnovnu i/ili Dopunsku listu lijekova.

2.4.5. Postupak uvrštenja patentiranih lijekova na listu lijekova

Mjerila za uvrštenje lijeka na listu lijekova definirana su Pravilnikom o mjerilima za stavljanje lijeka na listu lijekova (čl. 1). Mjerila predstavljaju kriterije koje HZZO uzima u obzir pri odluci o uvrštenju lijekova na listu, a to su:

- važnost lijeka s javnozdravstvenog stajališta,
- terapijska vrijednost lijeka u odnosu na predloženu indikaciju,
- relativna terapijska vrijednost lijeka,
- etički aspekt,
- optimalna količina lijeka potrebnog za liječenje na temelju dijagnoze i stupnja bolesti,
- cijena lijeka i njegov utjecaj na proračun (farmakoe ekonomska analiza, odnosno studija utjecaja na proračun, detaljnije objašnjeno u sljedećem poglavlju),
- odobrenje za stavljanje lijeka u promet,
- broj država članica Europske unije u kojima je lijek stavljen u promet i broj država članica Europske unije u kojima se lijek financira iz javnozdravstvenog proračuna,
- prethodna primjena lijeka u Republici Hrvatskoj u završenom kliničkom ispitivanju u indikaciji za koju se lijek predlaže za stavljanje na listu lijekova.

Prema Pravilniku o mjerilima za stavljanje lijeka na listu lijekova zahtjev za stavljanje lijeka na listu lijekova podnosi se za: (1) stavljanje novog lijeka s novom djelatnom tvari, (2) stavljanje nove indikacije uz lijek koji se već nalazi na listi lijekova, (3) stavljanje nove kombinacije lijekova, (4) stavljanje novog farmaceutskog oblika lijeka u indikaciji različitoj od one koje je na listi lijekova uz lijek istog uobičajenog imena, (5) stavljanje hrane za posebne medicinske potrebe, te (6) stavljanje novoga magistralnog lijeka.

Pri predaji zahtjeva za stavljanje lijeka na listu lijekova proizvođač lijeka / nositelj odobrenja dužan je HZZO-u dostaviti, osim administrativnih dokumenta, i rješenje za stavljanje lijeka u promet, Sažetak opisa svojstava i Uputa o lijeku te potvrdu o iznosu najviše dopuštene cijene lijeka na veliko koja je u skladu s odredbama zakona kojim se uređuju lijekovi (Pravilnik o mjerilima za stavljanje lijeka na listu lijekova).

Gore navedena mjerila odnosno kriteriji za donošenje odluke o uvrštenju (ili ne uvrštenju) lijekova na listu nemaju svoj relativni ponder, odnosno nije propisano koji od navedenih kriterija nosi najveću odnosno najmanju težinu. Cijena lijeka, odnosno s tim povezani rezultati studije utjecaja na proračun, zasigurno su važan kriterij pri odlučivanju o stavljanju pojedinog lijeka na listu lijekova, što je očekivano s obzirom na ograničenost proračuna i nastojanja donosioca odluka da rast potrošnje za lijekove bude čim više kontroliran i ne presnažan.

Podnositelji prijedloga dostavljaju i tablični prikaz statusa lijeka u drugim državama članicama Europske unije u kojem se navodi da se lijek financira iz javnozdravstvenog proračuna, za koje se indikacije lijek primjenjuje i koji su kriteriji za njegovu primjenu, iznos koji se pokriva iz javnozdravstvenog proračuna svake države, iznos sudjelovanja u cijeni lijeka, kao i sve druge informacije relevantne za financiranje lijeka u pojedinoj državi, uz

navođenje izvora podataka (Pravilnik o mjerilima za stavljanje lijeka na listu lijekova). HZZO-u kao donosiocu odluka o financiranju važno je znati je li pojedina terapija sastavni dio kliničke prakse u Europi ili ne. Odnosno uzima se u obzir zastupljenost terapije u liječenju pacijenata drugdje u EU-u kako bi se, između ostalog, zdravstvena zaštita u Hrvatskoj čim više ujednačila s europskom praksom.

Mjerala važnosti lijeka s javnozdravstvenog stajališta, terapijska vrijednost lijeka u odnosu na predloženu indikaciju te relativna terapijska vrijednost lijeka dokazuju se relevantnim znanstvenim dokazima o prednostima lijeka u odnosu na lijekove koji se već nalaze na listi lijekova. Najvišom razinom znanstvenih dokaza smatraju se meta-analize ili sustavni pregledi randomiziranih kontroliranih kliničkih ispitivanja o učinkovitosti i sigurnosti predloženog lijeka (Pravilnik o mjerilima za stavljanje lijeka na listu lijekova). Ako navedeni dokazi ne postoje, potrebno je dostaviti barem jedno ili više randomiziranih kliničkih ispitivanja o učinkovitosti i sigurnosti primjene predloženog lijeka. Osim navedene dokumentacije, Povjerenstvu se mogu dostaviti i druge vrste studija (niže razine znanstvenih dokaza). Podnositelj zahtjeva ili prijedloga mora dostaviti izjavu u kojoj potvrđuje koji su bili kriteriji za uključivanje, odnosno isključivanje za primjenu lijeka tijekom kliničkih istraživanja ako se radi o lijekovima za liječenje rijetkih bolesti.

Pri podnošenju zahtjeva za stavljanje lijeka na listu lijekova može se podnijeti i prijedlog da se lijek uvrsti na Popis posebno skupih lijekova (Odluka o utvrđivanju popisa posebno skupih lijekova). Da bi lijek bio uvršten na Popis posebno skupih lijekova, on mora biti namijenjen za primjenu u bolničkim zdravstvenim ustanovama, isključivo uz prethodno pribavljeno odobrenje Bolničkog povjerenstva za lijekove bolničke ustanove čiji je specijalist odgovoran za praćenje primjene i učinka lijeka (Pravilnik o mjerilima za stavljanje lijeka na listu lijekova). Osim toga, dostavlja se smjernica po kojoj se lijek propisuje, koja je definirana od stručnog društva Hrvatskog liječničkog zbora ili drugoga odgovarajućeg stručnog društva. Potrebno je dostaviti i algoritam liječenja te primjene lijeka u indikaciji u kojoj se lijek predlaže, koji je definiran od stručnog Hrvatskog liječničkog zbora ili drugoga odgovarajućeg stručnog društva. Moraju se navesti kriteriji na temelju kojih se započinje s terapijom, prati učinak liječenja i utvrđuju okolnosti u kojima se prekida liječenje u slučaju nedjelotvornosti primijenjena lijeka, pri čemu sve predloženo mora biti pokrijepljeno dokazima iz literature (Pravilnik o mjerilima za stavljanje lijeka na listu lijekova).

Konačno, HZZO traži i potvrdu da je predmetni lijek Europska komisija svrstala u skupinu lijekova za rijetke bolesti (Pravilnik o mjerilima za stavljanje lijeka na listu lijekova; Europska agencija za lijekove, n.d. e). Razlog tomu može biti, između ostalog, vrednovanje „etičkog aspekta” financiranja pojedinog lijeka (navedenog u mjerilima za stavljanje lijekova na listu). Ako se radi o rijetkoj bolesti kojoj je lijek namijenjen, to se može smatrati

„olakotnom okolnosti”, odnosno povećati vjerojatnost uvrštenja na listu, potencijalno i po relativno visokoj cijeni (ali i ne mora biti tako, s obzirom na to da nije pobliže definiran pojam „etičkog aspekta” niti je sasvim jasno kako u praksi utječe na odlučivanje o uvrštenju lijeka na listu). Naime, rijetkost bolesti (a često i težina bolesti) prepoznati su kriteriji (i u empirijskim istraživanjima (Tablica 3) i u stvarnim praksama zemalja EU-a (Tablica 5)) kojima se modificiraju visine praga troškovne učinkovitosti na način da se za ove skupine lijekova eksplicitno dopušta usporedba s višom razinom praga troškovne učinkovitosti. Drugim riječima, moglo bi se reći da je društvo spremno platiti više kako bi pomoglo onima koji su ili najpotrebitiji (teško bolesni) ili boluju od rijetke bolesti pa društvo na taj način izražava solidarnost s njihovim stanjem. Rijetkost bolesti i težina bolesti kriteriji su koji se analiziraju u nastavku rada, odnosno čija se empirijska važnost upravo i istražuje.

Nakon što je dostavljena Pravilnikom propisana dokumentacija, Povjerenstvo imenovano od Upravnog vijeća HZZO-a analizira pristiglu dokumentaciju i vrednuje dokaze o terapijskoj vrijednosti te ispunjenju ostalih mjerila, pregovara s proizvođačima lijeka / nositeljima odobrenja o cijeni lijeka koju će plaćati HZZO i donosi mišljenje o zahtjevu za uvrštenje lijeka na listu lijekova (Pravilnik o mjerilima za stavljanje lijeka na listu lijekova). Mišljenje Povjerenstva vezano uz uvrštenje lijeka na listu lijekova obavezno uključuje cijenu lijeka koju će plaćati HZZO i, ako se predlažu, kriterije za primjenu lijeka na teret sredstava HZZO te prijedlog za uvrštenje na Popis posebno skupih lijekova. Povjerenstvo upućuje Upravnom vijeću HZZO-a mišljenje o zahtjevu za uvrštenje lijeka na listu lijekova ili prijedlogu za promjenu statusa lijeka (Pravilnik o mjerilima za stavljanje lijeka na listu lijekova), a upravno vijeće HZZO-a donosi odobrenje za uvrštenje lijeka na listu lijekova. Nakon toga, Ministarstvo zdravstva, odnosno ministar zdravstva, potpisuje odobrenje za uvrštenje lijeka na listu lijekova.

2.4.6. Farmakoe ekonomska analiza kao mjerilo za uvrštenje lijekova na listu u Hrvatskoj

Kao što je prije navedeno, jedno od mjerila za uvrštenje lijekova na listu jest i cijena lijeka odnosno „farmakoe ekonomska analiza”, pri čemu se primarno misli na studiju utjecaja na proračun. Podnositelj prijedloga dužan je, prema Pravilniku o mjerilima za stavljanje lijeka na listu lijekova, izraditi studiju utjecaja na proračun HZZO-a, odnosno farmakoe ekonomsku analizu.

Studiju utjecaja na proračun dužan je izraditi proizvođač lijeka / nositelj odobrenja pri podnošenju zahtjeva za stavljanje inovativnog lijeka ili za proširenje indikacije lijeka koji se već nalazi na listi lijekova. Rezultat studije evaluacija je opsega financijskog utjecaja troškova povezanih s uključivanjem novog lijeka ili korištenjem lijekom u novoj indikaciji

(Pravilnik o mjerilima za stavljanje lijeka na listu lijekova), a čiji su glavni elementi cijena lijeka i procjena broja pacijenata koji će se tim lijekom liječiti. Studija se izrađuje za razdoblje od tri godine, počevši s prvim danom sljedeće kalendarske godine, a mora biti izrađena u skladu s ISPOR-ovim principima dobre prakse za izradu studije utjecaja na proračun (Mauskopf i sur., 2007), uz korištenje podacima o zdravstvenim učincima i nuspojavama lijeka iz znanstvenih dokaza, pri čemu se preferiraju objavljeni podaci za Hrvatsku ili, ako takvih nema, relevantni strani podaci i procjene stručnjaka (HZZO, 2019a). Pretpostavke na kojima se temelji studija moraju biti transparentne, realne te stručno i znanstveno utemeljene, uz primjerenu referenciranost svih podataka i pretpostavki. U obzir se mora uzeti i kako će uvođenje novog lijeka utjecati na tržište. U svim izračunima studije koji uključuju cijene lijekova upotrebljuje se veleprodajna cijena lijeka koja se po potrebi uvećava za troškove ljekarničke usluge za lijekove na recept (HZZO, 2019a). Troškovi lijekova koji se prijavljuju na Dopunsku listu uključuju iznose nadoplate koje snose pacijenti. Svi troškovi navode se pojedinačno i zajedno (HZZO, 2019a). Evaluacija financijskog utjecaja uključuje usporedbu referentnih scenarija i scenarija s novim lijekom. Farmakoekonomski model treba biti jednostavan i mora precizno prikazati procese, pri čemu modeliranje treba biti u skladu s smjericama ISPOR-a (Weinstein i sur., 2003). Pri izradi studije potrebno je napraviti i analizu osjetljivosti kako bi se testirala robusnost modela i pouzdanost zaključaka pod različitim uvjetima (HZZO, 2019a). Model također mora proći unutarnju (provjera tehničke ispravnosti modela), usporednu (usporedba rezultata modela s rezultatima drugih sličnih javno dostupnih modela) i vanjsku validaciju (koja zahtijeva izgradnju modela na temelju najboljih trenutačno dostupnih informacija), pri čemu je potrebno priložiti dokaze o poduzetim aktivnostima za sve tri validacije (HZZO, 2019a).

Podnositelj prijedloga može priložiti i analizu troškovne učinkovitosti i/ili druge vrste ekonomskih evaluacija izrađenih za potrebe drugih europskih država (i to bez nužne prilagodbe podataka o troškovima i koristima za Hrvatsku) (Pravilnik o mjerilima za stavljanje lijeka na listu lijekova). Važno je napraviti distinkciju između studije utjecaja na proračun i ekonomskih evaluacija zdravstvenih tehnologija. Studija utjecaja na proračun (engl. *Budget Impact Analysis ili BIA*) metoda je kojom se koristi za procjenu isključivo financijskih posljedica uvođenja novih lijekova unutar proračuna HZZO-a i kao takva pruža vrijedne informacije o očekivanim promjenama u troškovima povezanim s uvođenjem novog lijeka na listu. Osnovni je cilj, dakle, procijeniti potencijalni utjecaj na proračun ili financijske resurse koje će biti potrebno angažirati uvođenjem novog lijeka, uzimajući u obzir važne čimbenike kao što su:

- troškovi lijeka: uključuje izravne troškove korištenja lijekom u točno određenoj populaciji pacijenata (cijena lijeka i ostalih s tim povezanih troškova, ako postoje),
- potencijalne uštede: studija utjecaja na proračun također razmatra potencijalne uštede koje HZZO-u može prouzročiti uvođenje novog lijeka na listu. Primjerice, ako novi lijek smanjuje

ponovne hospitalizacije ili sprječava komplikacije, to može dovesti do uštede u troškovima zdravstvenih ustanova,

- promjene u korištenju resursima: studija utjecaja na proračun analizira kako će uvođenje novog lijeka utjecati na iskorištavanje drugih zdravstvenih resursa, poput hospitalizacija, posjeta liječniku ili dijagnostičkih testova,
- veličina populacije i volumen pacijenata: studija utjecaja na proračun procjenjuje veličinu populacije koja će se koristiti lijekom.

Kvantificirajući proračunske implikacije uvođenja novog lijeka, studija utjecaja na proračun pomaže donositeljima odluka u procjeni je li tehnologiju moguće financirati unutar postojećih proračunskih ograničenja. Iako je studija utjecaja na proračun vrijedan alat za donošenje odluka u zdravstvu koji olakšava informiranije odluke o raspodjeli resursa u zdravstvenim sustavima, studija utjecaja na proračun s druge je strane vrlo ograničena u svom dosegu. Naime, studija utjecaja na proračun bavi se isključivo pitanjem troškova, ali ne i pitanjem koristi koje novi lijek može donijeti pacijentima. Za razliku od ekonomskih evaluacija, studija utjecaja na proračun ne uspoređuje troškove i koristi dvaju alternativnih terapija izravno, unutar analize, nego samo analizira troškove povezane s uvođenjem jedne terapije / lijeka (ili eventualno prikazuje koju se alternativnu terapiju može prestatu financirati zbog uvođenja nove terapije). Zato što ne uspoređuje izravno troškove i koristi nove terapije u odnosu na standardnu skrb, ne smatra se ekonomskom evaluacijom u klasičnom smislu.

Izvan studije utjecaja na proračun, u procesu odlučivanja o uvrštenju lijekova na listu, HZZO vrednuje kriterije terapijske vrijednosti lijeka u odnosu na predloženu indikaciju i relevantnu terapijsku vrijednost lijeka, ali predominantno izvan okvira ekonomske evaluacije (dakle, isključivo troškove unutar studije utjecaja na proračun), što nije uobičajena praksa u državama zapadne Europe. Međutim, HZZO dopušta da se uza zahtjev za stavljanje lijeka na listu priloži, osim studije utjecaja na proračun, i ekonomska evaluacija izrađena za potrebe drugih europskih država, odnosno analize troškova i učinkovitosti/troškova i korisnosti (engl. *cost-effectiveness analysis / cost-utility analysis*) koji je dostupan s rezultatima i tumačenjem, a koji je učinjen za države u kojima je lijek na listi lijekova zdravstvenog osiguranja (Pravilnik o mjerilima za stavljanje lijeka na listu lijekova). Drugim riječima, HZZO ne zahtijeva da se ekonomske evaluacije iz drugih zemalja prilagode hrvatskim podacima o troškovima i kliničkoj praksi i tako dobiju rezultati za Hrvatsku. Za interpretaciju rezultata takvih ekonomskih evaluacija, koje bi bile populirane hrvatskim podacima o troškovima i kliničkoj praksi, potrebno je – između ostalog – definirati prag troškovne učinkovitosti u Hrvatskoj.

2.4.7. Određivanja cijene patentiranih lijekova u Hrvatskoj: cijene lijekova na listi i interno referenciranje

Za inovativne lijekove, odnosno lijekove s potpuno novom djelatnom tvari i lijekove koji mogu značajno povećati mogućnost ozdravljenja, najviša dopuštena cijena lijeka na veliko iznosi najviše 100 % prosječne usporedne cijene lijeka izračunate od strane HALMED-a (Pravilnik o mjerilima za određivanje najviše dozvoljene cijene lijeka, čl. 15).

Patentirani lijekovi imaju javno objavljenu cijenu na listi lijekova (obično najviša dopuštena cijena lijeka) koju HZZO često ipak ne plaća u punom iznosu. Stvarne cijene koje HZZO plaća tajne su i zaštićene ugovorima. Svi lijekovi na Popisu posebno skupih lijekova tako imaju ugovore o upravljanju ulaskom na tržište (engl. *Managed entry agreements*, MEA). *Managed Entry Agreements* (MEA) ugovori su između zdravstvenih osiguravatelja i farmaceutskih tvrtki koji služe kako bi se upravljalo ulaskom novih lijekova na tržište istovremeno balansirajući potrebu za pristupom inovativnim tretmanima s održivošću zdravstvenih proračuna. Glavni je cilj MEA ugovora osigurati pacijentima pristup novim lijekovima u pravo vrijeme, istovremeno kontrolirajući troškove za zdravstvene osiguravatelje (Vončina i sur., 2021). MEA uključuje pregovore između farmaceutskih tvrtki i osiguravatelja oko cijena, uvjeta nadoknade i ponekad dodatnih elemenata poput prikupljanja podataka, dijeljenja rizika ili nadoknade temeljene na ishodima (World Bank, 2020). MEA je sve češća pojava u mnogim zdravstvenim sustavima diljem svijeta kao način rješavanja izazova osiguravanja pristupa inovativnim lijekovima istovremeno upravljajući troškovima zdravstvene zaštite i neizvjesnostima u vezi s njihovim stvarnim učinkom (Vončina i sur., 2021).

Konačno, osim što HZZO određuje cijenu lijeka pri uvrštenju lijeka na listu lijekova, provodi godišnje usklađivanje (interno referenciranje) cijene lijeka za lijekove koji se već nalaze na listi lijekova. Za patentirane lijekove koji se nalaze na listi lijekova godišnje usklađivanje cijene lijeka ovisi o prosječnoj usporednoj cijeni koju računa HALMED eksternim referenciranjem. Važno je napomenuti da, ako je cijena lijeka izračunata putem eksternog referenciranja veća od cijene lijeka koji se nalazi na listi, cijena za taj lijek ostaje nepromijenjena, odnosno može se jedino smanjiti (Pravilnik o mjerilima za određivanje najviše dozvoljene cijene lijeka).

2.4.8. Određivanje cijene i uvrštenje generičkih i biosličnih lijekova na listu lijekova

Za generičke lijekove i bioslične lijekove te za nova pakiranja i/ili nove farmaceutske oblike čiji ekvivalenti postoje na listama lijekova u Republici Hrvatskoj, postupak uvrštenja lijeka na listu lijekova mnogo je jednostavniji u odnosu na inovativne lijekove. Nakon što je izračunata prosječna usporedna cijena lijeka na temelju eksternog referenciranja od

HALMED-a, proizvođač lijeka / nositelj odobrenja dužan je predati zahtjev za dopunu liste lijekova (Pravilnik o mjerilima za stavljanje lijeka na listu lijekova).

Za utvrđivanje cijene generičkih i biosličnih lijekova HZZO provodi interno referenciranje cijena u kojem se uspoređuju i povezuju cijene farmaceutskih proizvoda koji imaju slične terapijske karakteristike i koji su međusobno zamjenjivi. Sličnost lijekova u terapijskom kontekstu te njihova međusobna zamjenjivost temelje se na anatomsko-terapijsko-kemijskoj klasifikaciji lijeka (ATK klasifikacija). U Tablici 1 prikazan je opis lijekova koji se žele uvrstiti na listu lijekova, zajedno s njihovim maksimalnim udjelom u cijeni koju je spreman plaćati HZZO u odnosu na postojeće lijekove na listi lijekova sa sličnim kemijsko-terapijskim svojstvima.

Tablica 1: Utvrđivanje cijene lijeka za generičke i bioslične lijekove

Opis lijeka	Maksimalna razina cijene
lijek s novom djelatnom tvari, pri čemu na listi lijekova postoje lijekovi s istim ili sličnim farmakoterapijskim svojstvima te se lijek predlaže u istoj indikaciji izuzetak: ako se dokaže da novi lijek, za koji se na listi nalaze usporedni lijekovi s istim ili sličnim farmakološko-terapijskim svojstvima, ima dodanu vrijednost	do 95 % cijene usporednog lijeka na listi lijekova do 100 % cijene usporednog lijeka
cijena prvoga (generičkog) lijeka kad na listi lijekova postoji lijek koji sadrži istu djelatnu tvar kao i lijek koji se predlaže za uvrštenje na listu lijekova	do 70 % cijene lijeka s istom djelatnom tvari koji se nalazi na listi lijekova
cijena prvog biosličnog lijeka koji se predlaže za uvrštenje na listu lijekova	do 80 % cijene lijeka s istom djelatnom tvari koji se već nalazi na listi lijekova
cijena svakog sljedećega generičkog i biosličnog lijeka koji se predlaže za uvrštenje na listu lijekova	do 95 % cijene lijeka istoga nezaštićenog imena koji se već nalazi na listi lijekova
najniža cijena generičkog odnosno biosličnog lijeka	ne može biti niža od 30 % najviše dopuštene cijene lijeka
lijek za koji na listi lijekova postoje komponente lijeka koji se predlaže kao kombinacija za listu lijekova	cijena lijeka za fiksnu kombinaciju lijekova izračunava se tako da se zbroje najniže cijene lijeka svake komponente koju plaća HZZO
cijena jediničnog oblika lijeka koji je namijenjen za liječenje kroničnih bolesti, u pakiranju koje je dopušteno za liječenje dulje od 30 dana uz uobičajeno doziranje lijeka	do 95 % cijene jediničnog oblika već uvrštenog lijeka na listu lijekova, u pakiranju koje je dovoljno za liječenje kraće od 30 dana uz uobičajeno doziranje
za lijekove koji se predlažu za uvrštenje na listu lijekova, a na listi lijekova ne postoje isti oblici i/ili ista pakiranja	HZZO logičkim preračunavanjem izračunava cijenu lijeka za novi oblik i/ili pakiranje, pri čemu se u obzir uzimaju cijene istovrsnog lijeka u oblicima i/ili pakiranjima koja postoje na listi lijekova

uvrštenje poboljšane nove formulacije ili novog oblika lijeka istog imena od istog proizvođača lijeka/nositelja odobrenja, pri čemu oba lijeka mogu biti na listi HZZO-a	cijena takvog lijeka se usklađuje i ne uspoređuje se s već postojećim istovrsnim oblikom lijeka drugog nositelja odobrenja
--	--

Izvor: izrada autora prema Pravilniku o mjerilima za određivanje najviše dozvoljene cijene lijeka, čl. 15

U Tablici 1 navedene su maksimalne razine cijene lijeka propisane Pravilnikom o mjerilima za određivanja najviše dozvoljene cijene lijeka. Povjerenstvo i/ili proizvođač lijeka / nositelj odobrenja mogu predložiti promjenu statusa lijeka koji je bio isključivo namijenjen za primjenu u bolničkoj zdravstvenoj ustanovi, tako da se tom lijeku dodijeli status kojim se on može propisivati na recept HZZO-a u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Cijena tog lijeka izdanog na recept temelji se na iznosu koji je za isto generičko ime prethodno plaćao HZZO (Pravilnik o mjerilima za određivanje najviše dozvoljene cijene lijeka, čl. 15).

Godišnje usklađivanje cijena biosličnih i generičkih lijekova koji su već na listi lijekova provodi se najprije eksternim referenciranjem od HALMED-a, a potom internim referenciranjem od HZZO-a, odnosno usporedbom cijena lijekova s drugim lijekovima unutar iste (pod)grupe koji imaju sličan terapijski učinak i nuspojave (tzv. Jumbo grupe) (World Bank, 2020). Nova cijena za te lijekove postaje najniža cijena među njima (Pravilnik o mjerilima za određivanje najviše dozvoljene cijene lijeka). Uz redovito usklađivanje cijena za bioslične i generičke lijekove, usklađivanje cijena vrši se na temelju najniže cijene lijeka originalnog pakiranja kada lijek zauzima najmanje 10 % volumnog udjela unutar referentne podskupine unutar šest mjeseci za koje postoje cjeloviti podaci. Ako referentna podskupina nije određena, referentna cijena određuje se kad lijek zauzima najmanje 5 % volumnog udjela unutar referentne skupine unutar šest mjeseci (Pravilnik o mjerilima za stavljanje lijeka na listu lijekova).

Ako proizvođač lijeka / nositelj odobrenja odbije sniziti cijenu lijeka na novu (nižu) cijenu lijeka izračunatu od strane HZZO-a, taj će lijek biti premješten s Osnovne liste lijekova na Dopunsku. Premještanjem lijeka na Dopunsku listu lijekova proizvođač lijeka / nositelj odobrenja može izgubiti dio tržišnog udjela jer tada pacijenti moraju pokriti razliku u cijeni lijeka. Većina pacijenta obično će, uz preporuku njihovog liječnika, odabrati generički lijek s Osnovne liste lijekova, čije troškove u potpunosti pokriva HZZO. Zbog toga proizvođači lijekova / nositelji odobrenja u većini slučajeva prihvaćaju nižu cijenu lijeka. Ovakvim načinom određivanja (korigiranja) cijena lijekova koje se nalaze na listi lijekova nastoji se povećati konkurencija između proizvođača lijekova / nositelja odobrenja kako bi se smanjile cijene lijekova i stvorio fiskalni prostor za uvođenje novih inovativnih (patentiranih) lijekova na liste lijekova (World Bank, 2020).

2.4.9. Izdvajanja za lijekove u Republici Hrvatskoj

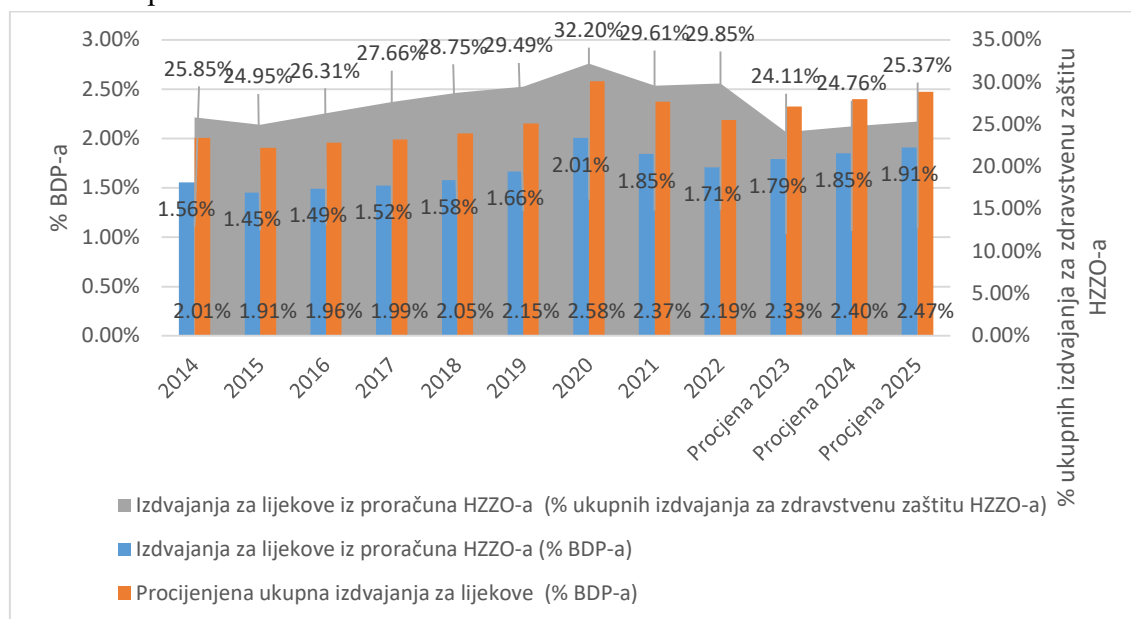
Ukupna procijenjena izdvajanja za lijekove u Hrvatskoj obuhvaćaju izdvajanja povezana s financiranjem lijekova u Hrvatskoj, neovisno o izvoru financiranja, a uključuju izdvajanja za lijekove na recept, izdvajanja za bolničke lijekove izravno iz proračuna bolnica, izdvajanja za Posebno skupe lijekove, izdvajanja za participaciju za lijekove koji se nalaze na Dopunskoj listi lijekova što izravno plaćaju građani ili se financira iz dopunskog osiguranja građana, naknade za izdavanje lijekova u ljekarnama i izdvajanja građana za lijekove koji se izdaju bez recepta (engl. *Over the counter*, u nastavku: OTC lijekova). Izdvajanja iz proračuna HZZO-a obuhvaćaju samo izdvajanja za lijekove na recept, izdvajanja za bolničke lijekove (neizravno, financira se iz limita bolnica, zato procjene prosječne visine izdvajanja za bolničke lijekove u Hrvatskoj ne moraju biti sasvim točne) te izdvajanja za Posebno skupe lijekove.

Lijekovi na recept odnose se na lijekove kojima se pacijenti koriste prema receptu liječnika primarne zdravstvene zaštite, a preuzimaju u ljekarnama. Bolnički lijekovi odnose se na lijekove koji se primjenjuju tijekom boravka pacijenta u bolnici / ustanovi. Posebno skupi lijekovi oni su lijekovi koji se upotrebljavaju za liječenje rijetkih ili teških bolesti, a propisuju ih specijalisti uz odobrenje bolničkog Povjerenstva za lijekove, pri čemu je korištenje njima moguće unutar zdravstvenih ustanova, najčešće bolnica na tercijarnoj razini. Participaciju plaćaju pacijenti za lijekove koji su na Dopunskoj listi lijekova u Hrvatskoj. Za pacijente koji imaju ugovorenu policu dopunskog zdravstvenoga osiguranja ono može pokrivati ili tek umanjiti participaciju. Pacijenti koji nemaju ugovoreno dopunsko osiguranje participaciju za lijekove koji su na Dopunskoj listi plaćaju u cijelosti iz vlastitih sredstava (HZZO, 2023a). Naknada za izdavanje lijeka u ljekarnama predstavlja izdvajanje koje ljekarnicima pokriva uslugu izdavanja lijeka, od provjere recepta, preko savjetovanja i informiranja pacijenta, pripreme lijeka do administrativnih procesa (Mattingly, 2012). OTC lijekovi odnose se na lijekove koji se izdaju bez recepta u ljekarnama ili specijaliziranim prodavaonicama, poput analgetika, antihistaminika, vitamina i slično (HALMED, n.d.), a koje pacijenti pokrivaju sami.

U ovom poglavlju analiziraju se izdvajanja za lijekove u Hrvatskoj od 2014. do 2022. godine. Podaci o izdvajanjima za lijekove na recept i izdvajanjima za Posebno skupe lijekove, kao i njihove procjene, preuzeti su iz Izvješća o poslovanju HZZO-a. Izdvajanja za bolničke lijekove (koji se u Izvješćima o poslovanju HZZO-a ne navode zasebno jer se financiraju iz proračuna bolnica), izdvajanja za participaciju za lijekove koji se nalaze na Dopunskoj listi lijekova i naknade za izdavanje lijekova nisu javno dostupni te su njihove vrijednosti procijenjene na temelju podataka iz analize World Bank (2020). Također, ne postoje točni podaci o izdvajanjima za OTC lijekove, ali se procjenjuje da njihova izdvajanja čine 25 % izdvajanja za lijekove na recept (World Bank, 2020). Za obradu podataka služilo se Microsoft

Excelom. Na Grafikonu 3 prikazana su ukupna procijenjena izdvajanja za lijekove i izdvajanja za lijekove iz proračuna HZZO-a u postocima BDP-a.

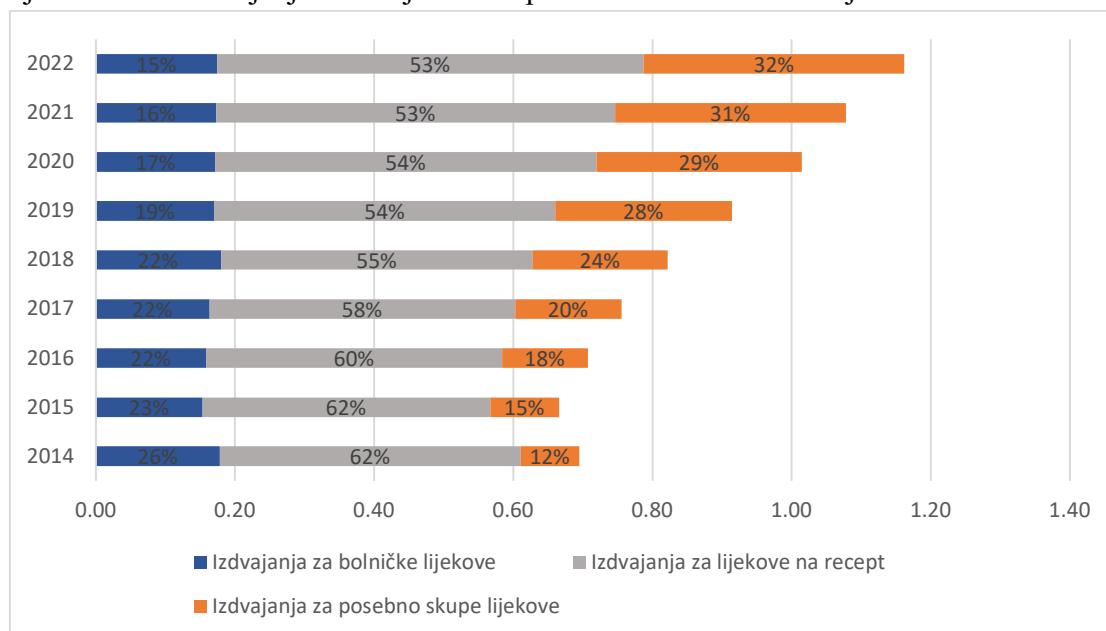
Grafikon 3: Ukupna procijenjena izdvajanja za lijekove i izdvajanja za lijekove iz proračuna HZZO-a u postocima BDP-a



Izvor: izrađeno prema HZZO (2015, 2016, 2017, 2018, 2019b, 2020, 2021, 2022, 2023a i 2023b)

U 2022. godini ukupna izdvajanja za lijekove procijenjena su na 1,49 milijardi € ili 387 € po stanovniku, što čini oko 2,2 % BDP-a. U istoj su godini izdvajanja za lijekove iz proračuna HZZO-a iznosila 1,17 milijardi € ili 302 € po stanovniku, što je približno 1,7 % BDP-a (Prilog 1 i 2). Ovi podaci pokazuju da su gotovo tri četvrtine izdvajanja za lijekove pokrivene iz javnozdravstvenog proračuna. Taj udio ostaje relativno stabilan tijekom promatrana razdoblja. Prognozom koja kombinira linearni trend i procjene HZZO-a, očekuje se da će izdvajanja za lijekove iz proračuna HZZO-a doseći razinu od 1,9 % BDP-a u 2025. godini, odnosno oko 1,32 milijarde €, dok bi ukupna izdvajanja za lijekove mogla doseći razinu od 2,5 % BDP-a po stanovniku, odnosno 1,71 milijardu €. Radi detaljnije analize izdvajanja za lijekove u Republici Hrvatskoj, na Grafikonu 4 prikazan je udio pojedinih vrsta lijekova koji se financiraju iz javnih izvora u ukupnim javnozdravstvenim izdvajanjima na lijekove.

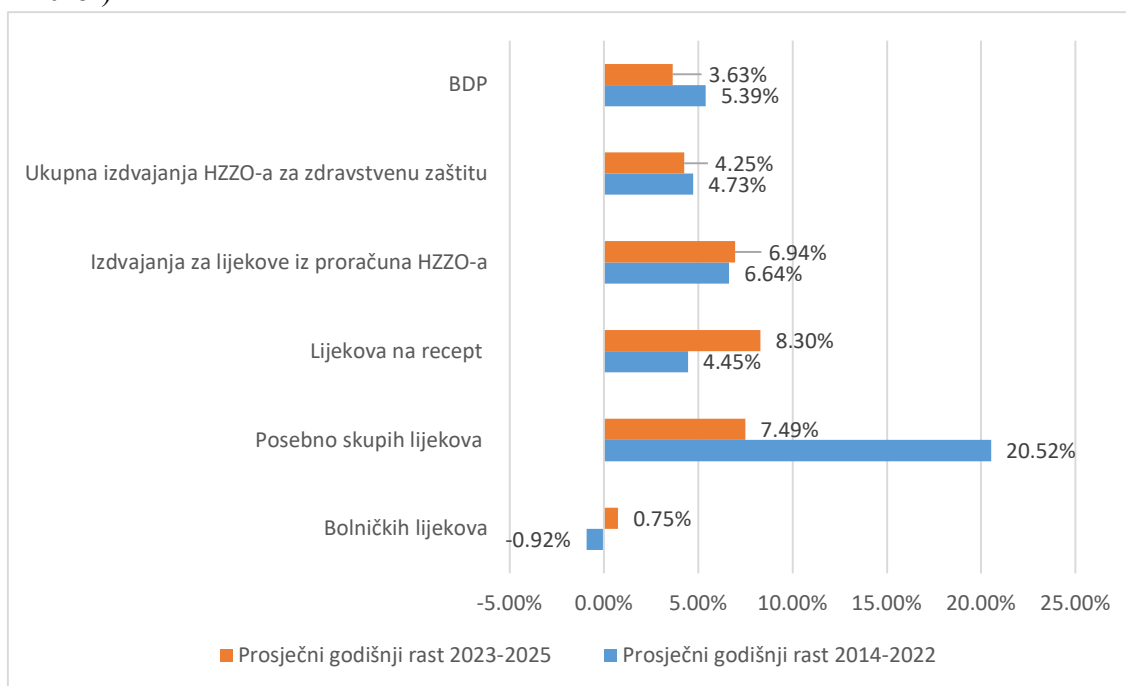
Grafikon 4: Izdvajanja za bolničke lijekove, lijekove na recept i posebno skupe lijekove i njihov udio u izdvajanjima za lijekove iz proračuna HZZO-a u milijardama €



Izvor: izrađeno prema HZZO (2015, 2016, 2017, 2018, 2019b, 2020, 2021, 2022, 2023a i 2023b)

U 2022. godini udio izdvajanja lijekova na recept činio je oko 53 % izdvajanja za lijekove iz proračuna HZZO-a, odnosno 0,61 milijardu €. U istoj godini, izdvajanja za bolničke lijekove procijenjena od autora činila su oko 15 % izdvajanja za lijekove iz proračuna HZZO-a, odnosno 0,17 milijardi €, dok su izdvajanja za posebno skupe lijekove činila oko 32 % izdvajanja za lijekove iz proračuna HZZO-a, odnosno 0,37 milijardi €. Izdvajanja za lijekove na recept čine više od polovine izdvajanja za lijekove iz proračuna HZZO-a. U posljednjih nekoliko godina izdvajanja za posebno skupe lijekove, koje pacijenti primaju u bolnicama, imala su značajan utjecaj na porast izdvajanja za lijekove iz proračuna HZZO-a. Izdvajanja za posebno skupe lijekove gotovo su se utrostručila od 2014. do 2022. godine. Njihov udio u izdvajanjima za lijekove iz proračuna HZZO-a povećao se sa 12 % u 2014. godini na 32 % u 2022. godini, odnosno sa 0,08 milijardi na 0,37 milijardi €. Kao rezultat toga, udio posebno skupih lijekova u izdvajanjima iz proračuna HZZO-a neprestano raste na račun drugih vrsta lijekova. Kako bi se proučila financijska održivost izdvajanja za lijekove, na Grafikonu 5 prikazuje se prosječni godišnji rast izdvajanja za lijekove od 2014. do 2022. godine, s projekcijama za razdoblje od 2023. do 2025. godine.

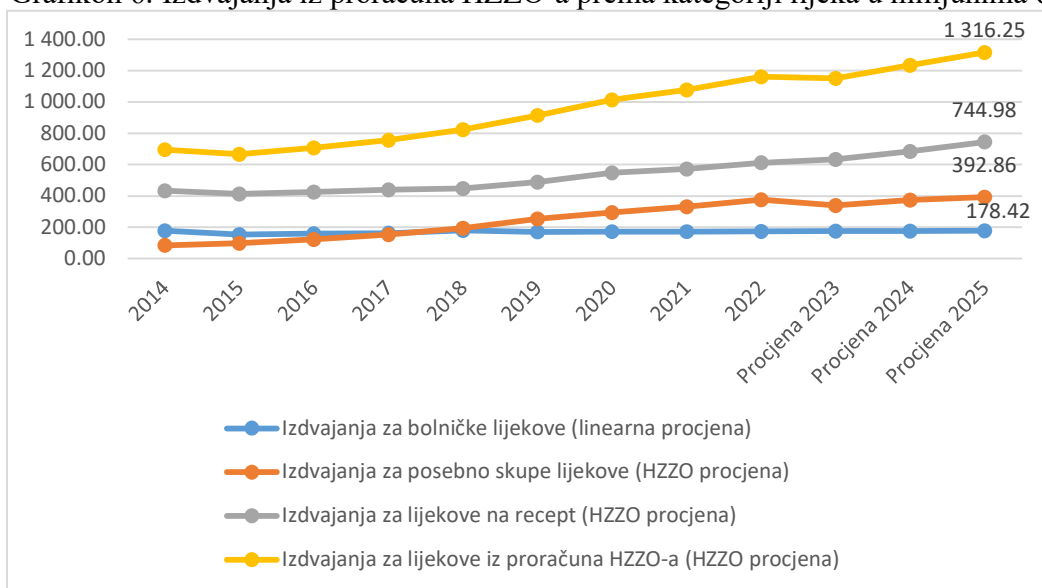
Grafikon 5: Prosječni godišnji rast izdvajanja za lijekove (2014. – 2022. i procjena za 2023. – 2025.)



Izvor: izrađeno prema HZZO (2015, 2016, 2017, 2018, 2019b, 2020, 2021, 2022, 2023a i 2023b)

Podaci pokazuju da su izdvajanja za lijekove iz proračuna HZZO-a uglavnom potaknuta izdvajanjima za posebno skupe lijekove. Izdvajanja iz proračuna HZZO-a koja su u 2022. godini iznosila oko 30 % ukupnih izdvajanja HZZO-a za zdravstvenu zaštitu (Grafikon 3), u prosjeku su rasla oko 7 % godišnje između 2014. i 2022. godine. Porast izdvajanja za druge vrste lijekova koji se financiraju iz proračuna HZZO-a bio je mnogo sporiji, rezultirajući prosječnom godišnjom stopom rasta izdvajanja HZZO-a za zdravstvenu zaštitu od 4,7 %, što je niže od stope rasta BDP-a (5,4 %). Izdvajanja za lijekove na recept rasla su u prosjeku za 4,5 % godišnje u posljednjih devet godina. U iduće tri godine HZZO očekuje daljnji porast izdvajanja za lijekove. Kao što je vidljivo iz Grafikona 5, HZZO očekuje da bi se izdvajanja za lijekove na recept u prosjeku mogla povećati za 8,3 % godišnje (dakle očekuje se brži prosječni godišnji rast u odnosu na prethodne godine), dok bi se prosječni godišnji rast izdvajanja za posebno skupe lijekove trebao smanjiti od 2023. do 2025. godine s prosječnih 21 % na 8 %. Na Grafikonu 6 prikazana su izdvajanja iz proračuna HZZO-a prema kategoriji lijeka.

Grafikon 6: Izdavanja iz proračuna HZZO-a prema kategoriji lijeka u milijunima €

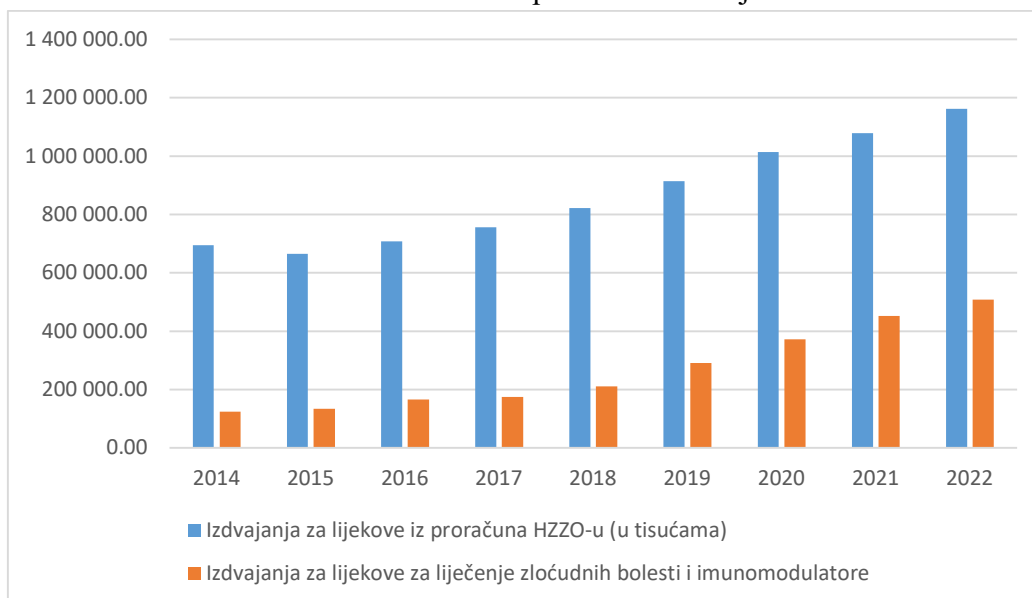


Izvor: izrađeno prema HZZO (2015, 2016, 2017, 2018, 2019b, 2020, 2021, 2022, 2023a i 2023b)

HZZO očekuje da će izdavanja za lijekove u sljedeće tri godine rasti brže u odnosu na posljednjih devet godina. Prema procjenama HZZO-a, u 2025. godini izdavanja za lijekove iz proračuna HZZO-a trebala bi iznositi oko 1317 milijuna €. Najveći rast očekuje se kod lijekova na recept, čija bi vrijednost prema projekcijama HZZO-a u 2025. godini trebala iznositi oko 745 milijuna €, dok bi rast izdavanja za posebno skupe lijekove trebao usporiti te bi u istoj godini njihova vrijednost trebala iznositi oko 393 milijuna €. Izdavanja za bolničke lijekove, procijenjena od autora primjenom linearnog trenda, ne bi se trebala značajno mijenjati.

Pri analizi izdavanja za najtraženijih petnaest lijekova koji se financiraju iz javnozdravstvenog proračuna, primjećuje se da najveći dio sredstava izdvaja na lijekove koji se nalaze na Popisu posebno skupih lijekova (prikazano u Prilogu 3). Od svih lijekova koji se nalaze na Popisu posebno skupih lijekova, u Republici Hrvatskoj najviše se sredstava izdvaja za lijekove za liječenje zloćudnih bolesti i imunomodulatore (HALMED, 2023). Radi dobivanja boljeg uvida u promjene u izdvajanjima ovih specifičnih vrsta lijekova, na Grafikonu 7 uspoređuju se izdavanja za lijekove iz proračuna HZZO-a s izdvajanjima na lijekove za liječenje zloćudnih bolesti i imunomodulatora.

Grafikon 7: Izdvajanja na lijekove iz proračuna HZZO-a i izdvajanja na lijekove za liječenje zloćudnih bolesti i imunomodulatore u Republici Hrvatskoj u €



Izvor: izrada prema HALMED (2015, 2016, 2017, 2018, 2019, 2020, 2021, 2022 i 2023) i HZZO (2015, 2016, 2017, 2018, 2019b, 2020, 2021, 2022, 2023a)

Izdvajanja za lijekove kojima se koristi u liječenju zloćudnih bolesti i imunomodulatora porasla su četverostruko u 2022. godini u usporedbi s 2014. godinom. S druge strane, u istom su se razdoblju izdvajanja za lijekove iz proračuna HZZO-u jedva udvostručila.

3. EKONOMSKE EVALUACIJE ZDRAVSTVENIH TEHNOLOGIJA

Općenito govoreći, ekonomske evaluacije obuhvaćaju procese, analize i ocjene ekonomske isplativosti različitih projekata, programa ili investicija (Drummond i sur., 2005). U nastavku je prikazan teorijski okvir ekonomskih evaluacija i njihova primjena u zdravstvu. Nakon toga, objašnjavaju se vrste ekonomskih evaluacija, mjere zdravstvenih korisnosti, analiza troškovne učinkovitosti i prag troškovne učinkovitosti. Također, objašnjava se pojam distributivne pravednosti te kriteriji distributivne pravednosti koji se najčešće primjenjuju pri provođenju i interpretaciji rezultata ekonomskih evaluacija, kao i empirijskih istraživanja koja su provedena na temu monetarne vrijednosti zdravstvenih koristi. Na kraju ovog dijela prikazano je kako se kriteriji distributivne pravednosti primjenjuju u empirijskim studijama koje se bave određivanjem monetarne vrijednosti zdravstvenih koristi te kako se ti kriteriji primjenjuju u praksi u različitim državama koje pri donošenju odluka o financiranju lijekova zahtijevaju provođenje ekonomskih evaluacija.

3.1. Teorijski okvir ekonomskih evaluacija

Glavni je cilj javnih politika maksimalizacija blagostanja društva. Ekonomskim evaluacijama nastoji se procijeniti vrijednosti različitih politika i intervencija za postizanje optimalnih rezultata u smislu dobrobiti čitava društva (Drummond i sur., 2015). Ovisno o tome što se smatra ključnim rezultatom odnosno ishodom (korisnost odnosno dobrobit vs. zdravlje), razlikuju se ekonomija blagostanja i ekonomija ekstrablagostanja (Brouwer i Koopmanschap, 2000; Brouwer i sur., 2008a).

3.1.1. Ekonomija blagostanja

Ekonomija blagostanja proučava različite ekonomske politike i odluke koje utječu na dobrobit pojedinca i društva te se traže rješenja koja su istovremeno pravedna i učinkovita (Drummond i sur., 2005). Pretpostavke na kojima se temelji ekonomija blagostanja su: (1) blagostanje društva temelji se na korisnosti (dobrobiti) pojedinaca u društvu i (2) pojedinci znaju što je najbolje za njihovo blagostanje (Walker, Sculpher i Drummond, 2011). Prema ekonomiji blagostanja, dobrobit koja se ostvaruje raspodjelom resursa ocjenjuje se na temelju razina korisnosti koje pojedinci postižu u određenoj situaciji (agregirana korisnost), pri čemu se isključuju svi segmenti koji nisu povezani s korisnošću (Hurley, 2000). Ukupno blagostanje određuje se putem društvene funkcije blagostanja. Društvena funkcija blagostanja upotrebljuje se za mjerenje i ocjenu općeg blagostanja ili zadovoljstva društva (Adler, 2019). Ukupno blagostanje ovisi isključivo o razinama korisnosti koje ostvaruju pojedinci u društvu. U klasičnom (primjerice Mill, 2000) i ranom neoklasičnom ekonomskom pristupu (primjerice Marshall, 2013; Pigou, 1951) blagostanje te društvena funkcija blagostanja i s njom povezani kriteriji rangiranja bili su utilitaristički (Ng, 1983).

Pretpostavljalo se da je korisnost kardinalno mjerljiva i interpersonalno usporediva, pa je optimalna alokacija resursa bila ona koja je maksimalizirala zbroj korisnosti svih pojedinaca u društvu (Hurley, 2000). Smatralo se da jednakost u raspodjeli korisnosti između ljudi nema višu intrinzičnu vrijednost od jednakosti u raspodjeli korisnosti tijekom različitih razdoblja u životu iste osobe.

Analiza ekonomske ravnoteže u konkurentskim sustavima pokazuje kako tržišni mehanizmi oblikuju raspodjelu dobara i resursa te utječu na blagostanje društva. Konkurentska ravnoteža postiže se kad svaki pojedinac početno posjeduje određenu količinu dobara ili može ponuditi određenu vrstu rada, pri čemu svaka vrsta rada ima pozitivnu korisnost u proizvodnji željenih dobara (Arrow i Debreu, 1954). S porastom broja potrošača konkurentske alokacije postaju dominantne, što implicira da tržišna ravnoteža dovodi do pravedne i učinkovite raspodjele resursa među sudionicima na tržištu (Debreu, 1963). Koeficijent iskorištenosti resursa omogućuje procjenu doprinosa zadovoljstvu ili blagostanju u društvu te se pruža okvir za analizu optimalne alokacije resursa u svrhu maksimaliziranja dobrobiti. Debreu (1951) povezuje ekonomiju blagostanja s teorijom statističkih funkcija odlučivanja, ističući paralele odlučivanja između mjerenja učinkovitosti u ekonomiji i odlučivanja u statističkim okvirima. Ovom analizom identificiraju se neoptimalna područja u iskorištavanju resursa.

Razvojem ordinalne teorije korisnosti napuštene su pretpostavke da je korisnost kardinalno mjerljiva i interpersonalno usporediva, a kriterij maksimalizacije zbroja korisnosti zamijenjen je kriterijem Pareto optimalnosti (Brouwer i Koopmanschap, 2000; Coast, Smith i Lorgelly, 2008). Pareto optimalnost obuhvaća Pareto poboljšanje (engl. *Pareto improvement*) i Pareto efikasnost (engl. *Pareto efficiency*) (Drummond i McGuire, 2001). Pareto poboljšanje nastaje kad se realokacijom resursa povećavaju korisnosti društva u cjelini. Ako postoje pojedinci kojima se poboljšalo blagostanje i pojedinci kojima se pogoršalo blagostanje, onda nije moguće ostvariti Pareto poboljšanje jer su takve situacije neusporedive. Pareto efikasnost opisuje situaciju u kojoj je realokacija resursa učinkovita ako se barem jednom pojedincu u društvu poboljšava blagostanje pri čemu se ni jednom drugom pojedincu ne narušava blagostanje (Drummond i McGuire, 2001). Pokazalo se da Pareto kriteriji nisu praktični jer: (1) odluke o alokaciji resursa kojima se poboljšava blagostanje jednom pojedincu i istovremeno ne narušava dobrobiti ni jednom drugom pojedincu vrlo su rijetke, (2) postoji veliki broj potencijalnih alokacija, pri čemu pojedine alokacije predstavljaju vrlo nejednake raspodjele resursa te (3) indiferentni su prema raspodjeli korisnosti između pojedinaca (Feldman, 2008; Drummond i McGuire, 2001).

Kako bi se prevladali navedeni nedostaci, razvijen je koncept potencijalnog Pareto poboljšanja poznat kao Hicks-Kaldorov kriterij (Hicks, 1939; Drummond i McGuire, 2001; Martin, 2019; Kaldor, 1939). Potencijalno Pareto poboljšanje nastaje ako pojedinci koji su

ostvarili korisnost realokacijom resursa potencijalno mogu nadoknaditi gubitak korisnosti drugih pojedinaca koji su prošli lošije. U tom slučaju alokacija resursa dovela bi do povećanja ukupna blagostanja društva (Coast, 2004; Richardson i Schlander, 2018). Hicks-Kaldorov kriterij čini normativnu osnovu za analizu troškova i korisnosti kojom se najčešće koristi za procjenu novih investicija (Mühlbacher i Johnson, 2016). U analizi troškova i korisnosti, korisnost se obično mjeri u novčanim jedinicama, primjenom metode spremnosti za plaćanje. Individualnim korisnostima pojedinca dodjeljuju se novčane vrijednosti za konkurentne realokacije resursa.

Dva temelja teorema ekonomije blagostanja utjecala su na postavljanje tržišne alokacije kao referentnog standarda u normativnoj ekonomskoj analizi. Prvi teorem ekonomije blagostanja (teorem djelotvornosti tržišta) smatra da je alokacija resursa generirana putem potpuno konkurentna cjenovnog sustava Pareto efikasna (Chipman, 2002; Hurley, 2000; Wetzstein, 2013). Kad se radi o tržištu savršene konkurencije, prvi teorem ekonomije blagostanja pruža općenitu potvrdu nevidljive ruke Adama Smitha. Drugi teorem ekonomije blagostanja smatra da se svaka Pareto učinkovita raspodjela može postići potpuno konkurentnim skupom cijena (Hurley, 2000; Wetzstein, 2013). Drugi teorem predstavlja inverziju prvog teorema. Njime se sugerira da je uz odgovarajuću distribuciju dohotka moguće postići tržišnu ravnotežu za bilo koju željenu Pareto efikasnu raspodjelu resursa (Wetzstein, 2013). Međutim, svaka raspodjela koja je Pareto efikasna ne mora predstavljati optimalnu društvenu funkciju blagostanja.

Unutar ekonomije blagostanja, teoremi pružaju opravdanje za uzimanje tržišne alokacije kao referentnog standarda. S obzirom da se svaka Pareto optimalna raspodjela resursa može postići putem konkurentskog tržišnog procesa uz odgovarajuću početnu raspodjelu resursa, analiziraju se samo pitanja učinkovitosti raspodjele resursa, dok su pitanja distributivne pravednosti prepuštena političkim procesima (pitanja distributivne pravednosti detaljnije se objašnjavaju u dijelu 3.2.4). U stvarnom svijetu pitanja učinkovitosti i distributivne pravednosti ne mogu se odvojiti. Kako bi se postigla ravnoteža između učinkovitosti i pravednosti pri donošenju odluka koje utječu na opće blagostanje društva, razvijena je Bergson-Samuelsonova funkcija blagostanja kojom se promjene blagostanja, prouzročene redistribucijom resursa ili promjenom dohotka u društvu, nastoje kvantitativno mjeriti (Bergson, 1938 i 1954; Samuelson, 1947; Rothenberg, 1953; Igersheim, 2019).

Unatoč primjeni različitih alata poput Bergson-Samuelsonove funkcije i Hicks-Kaldorova kriterija, ne postoji savršen način agregiranja individualnih preferencija u društvene preferencije. Scitovsky je kritizirao Hicks-Kaldorov kriterij, primijetivši da stvarni dobitci od alokacije resursa nisu uvijek dovoljno veliki da nadmaše gubitke (Scitovsky, 1951; Ng, 1983), čime se ukazuje na potrebu pozornijeg razmatranja pravednosti (Sen, 2006, 1979a) i

raspodjele učinaka promjena u društvu umjesto samog fokusiranja na ukupne dobitke i gubitke. Nadalje, Arrow (1950, 1951 i 1977b) dokazao je da ne postoji savršen sustav kvantificiranja društvenog blagostanja na temelju individualnih preferencija, a koji bi to uvijek mogao učiniti na zadovoljavajući način, jer postoji niz poželjnih svojstava: univerzalnost (sposobnost donošenja odluka o društvenim preferencijama neovisno o specifičnostima pojedinog profila), tranzitivnost (dosljednost u preferencijama), Pareto načelo (ako svi pojedinci preferiraju alternativu A nad B, onda bi društvo također trebalo preferirati A nad B), nepostojanje diktature (nijedan pojedinac ne bi trebao imati apsolutnu moć u određivanju društvenih preferencija) i neovisnost o irelevantnim alternativama (društvene preferencije između dviju alternativa ne bi trebale ovisiti o prisutnosti ili odsutnosti treće alternative), koje je teško ostvariti (Nitzan, 2010; Sen, 1977a). Ovaj koncept u teoriji poznat je pod nazivom Arrowljev teorem nemogućnosti (1950 i 1951), kojim se ukazuje na ograničenja u procesima društvenog odlučivanja i ekonomskih evaluacija. Prvim Arrowljevim teoremom nemogućnosti tvrdi se da ne postoji funkcija donošenja kolektivnih odluka koja bi mogla istovremeno zadovoljiti uvjete univerzalnosti, tranzitivnosti i nepostojanja diktature (Arrow, 1951 i 1963). Drugim teoremom nemogućnosti proširuje se prvi teorem. Njime se ukazuje na to da sustav za kolektivno odlučivanje koji zadovoljava uvjete univerzalnosti i nepostojanja diktature ne mora uvijek generirati razumne kolektivne odluke (Arrow, 1951 i 1963). Početne pretpostavke teorema modificirane su tako da su rezultati mogu primijeniti na šire definirane linearne prostore (Debreu, 1954). Generalizacijom se pokušava riješiti problem s beskonačnim vremenskim horizontom. Osim toga, usmjeravanjem prema većoj općenitosti, osnovni koncepti analize i njezina logička struktura jasnije se i jednostavnije izražavaju (Debreu, 1954).

U ekonomiji blagostanja postoje izazovi koji se mogu odnositi na: (1) proces donošenja kolektivnih odluka, (2) metodu odlučivanja većine i (3) način na koji se promatra blagostanje društva. Prvo, do poteškoća u donošenju kolektivnih odluka dolazi kad postoje različita mišljenja i preferencije između članova društva. Dokazano je da ne postoji savršen sustav donošenja odluka kojim bi se osigurala kolektivna pravičnosti ili učinkovitost u svim mogućim situacijama (Arrow, 1974a i 1994) jer postoje situacije u kojima su preferencije pojedinaca nespojive ili suprotstavljene. To otežava donošenje odluka koje bi zadovoljile sve članove društva. Ograničenja povezana s distribucijom resursa ili različitim ciljevima također mogu prouzročiti konflikte i izazove u postizanju optimalnih kolektivnih rješenja (Arrow, 1974a). Različite pretpostavke i uvjeti na funkcijama korisnosti mogu značajno utjecati na način donošenja odluka, naročito kad se u obzir uzme i rizik (Arrow, 1974b). U kontinuiranim uvjetima funkcija korisnosti mijenja se glatko i predvidivo pri blagoj promijeni količina ili vrsta dobara (Debreu, 1964). Pod pretpostavkama neprekidnosti skupa mogućnosti, kontinuirana poretka preferencija i nužnosti postojanja funkcije korisnosti,

Debreu (1972) je dokazao da postoji funkcija korisnosti koja precizno odražava potrošačeve preferencije u odnosu na dohodak i odabir dobara.

Drugo, česta kritika metode odlučivanja većine (engl. *Method of majority decision*) nedostatak je liberalnosti jer se zanemaruju mišljenja ili stavovi manjine te se ne pridaje dovoljno važnosti individualnim slobodama i pravima. Analizirajući odnos između individualnih sloboda, liberalnih vrijednosti i načela kolektivnog odlučivanja pokazalo se da se liberalne vrijednosti sukobljavaju s Pareto načelom (Sen, 1970 i 1999). S jedne strane ozbiljno (doslovno) shvaćanje Pareto načela dovodi do problema dosljednosti pri promicanju liberalnih vrijednosti jer se zanemaruju ili žrtvuju individualne slobode ili prava. S druge strane, ako pojedinac istinski vrednuje određene liberalne vrijednosti, vjerojatno će biti primoran odustati od namjere za postizanjem Pareto optimalnosti. Premda se Pareto kriterij smatra izrazom individualne slobode, u situacijama koje uključuju više od dviju alternativa može dovesti do posljedica koje su izrazito neliberalne (Sen, 1970). Osim toga, ističe se važnost prilagođavanja načina interpersonalne agregacije, kao što su odluke odbora, odluke o blagostanju društva i normativne indikacije, prema specifičnostima svake situacije (Sen, 1977b). Međutim, kao što je to Blau (1975) istaknuo, Senov teorem nemogućnosti ne utječe na činjenicu kako pojedinci mogu osjećati snažniji poriv da se suprotstave odlukama druge osobe nego vlastitim odlukama, odnosno pojedinci su spremni odustati od svojih osobnih interesa pod uvjetom da na isto natjeraju drugog pojedinca. Ovakvo izražavanje preferencija od većeg broja pojedinaca u društvu ukazuje na dublje društvene probleme povezane s nedostatkom osobnih sloboda.

Treće, dobrobit (blagostanje društva) kao takva, ne bi trebala biti temeljni element kojim se koristi za razumijevanje ili mjerenje dobrobiti pojedinca ili društva. Pojednostavljenim shvaćanjem dobrobiti mogu se propustiti ključni aspekti ljudskog blagostanja. Umjesto toga trebalo bi se koristiti pristupom koji uključuje različite dimenzije i funkcije života (Sen, 1984). Jednostavnim ili površnim shvaćanjem rangiranja dobara ili životnih situacija također se mogu zanemariti bitne razlike i nepravde koje proizlaze iz različitih položaja ljudi u društvu (Sen, 1984 i 1997; Arrow, 1999). Nadalje, različite vrste zadovoljstva ili želja mogu imati različit moralni status te bi trebalo razlikovati slučajne užitke i bol od dobrovoljnih ili svjesnih (namjernih) (Sen, 1980-1981). Suosjećanje je također bitan faktor jer može promijeniti dinamiku socijalnog izbora na nekoliko načina. Suosjećanje ponajprije može uključivati razumijevanje i prihvaćanje moralnih i etičkih vrijednosti različitih članova društva, što može dovesti do promjena u prioritetima i težnjama koje se uzimaju u obzir pri donošenju društvenih odluka (Arrow, 1977a). Nadalje, suosjećajnost može potaknuti pojedince da više pozornosti posvećuju dobrobiti drugih članova društva, što može rezultirati pravednijim i inkluzivnim društvenim izborima (Arrow, 1977a). Blagostanje svakog pojedinca ne ovisi samo o vlastitim korisnostima, nego i o njegovim doprinosima

korisnostima drugih jer postoji neizrečeni društveni dogovor da svatko obavlja dužnosti prema drugima kako bi se poboljšalo zadovoljstvo svih (Arrow, 1972). Osim toga, sloboda, odnosno sposobnost izbora i ostvarivanja različitih funkcija imaju ključnu ulogu u stvaranju dobrobiti za pojedinca (Sen 1997, 1992).

3.1.2. Ekonomija ekstrablagostanja

U ekonomskim evaluacijama ekonomija ekstrablagostanja prepoznaje da utjecaj određenih intervencija ili politika na društvo nije isključivo povezan s korisnošću. Umjesto toga ističe se da sreća i dobrobit ljudi ovise o različitim faktorima, uključujući ekonomske, društvene, zdravstvene, kulturne i ekološke čimbenike pomoću kojih se ostvaruje društveno blagostanje (Sen, 1979b i 1979a). U kontekstu ekonomskih evaluacija u zdravstvu naglasak je na zdravlju kao ključnom ishodu (Coast, 2004 i 2009; Brouwer i sur., 2008a), umjesto korisnosti, pri čemu bi se interpersonalna usporedba korisnosti u zdravstvu trebala temeljiti na mjeri zdravstvenih korisnosti koja je objektivna i usporediva (Curley, 1989). Maksimalizacijom zdravlja dolazi se do društvene funkcije blagostanja koja nalikuje utilitarnoj funkciji blagostanja, gdje je ukupno zdravlje jednako zbroju zdravlja pojedinaca (Wagstaff, 1991). Premda se na ovaj način zadovoljavaju zahtjevi interpersonalne usporedbe, ovakva definicija učinkovitosti restriktivnija je od Paretova kriterija jer se usredotočuje na zdravlje kao ključni ishod, a zanemaruju se drugi faktori koji mogu utjecati na dobrobit ljudi.

3.2. Pojam i vrste ekonomskih evaluacija

Ekonomska evaluacija rabi se za procjenu troškovne učinkovitosti i pobliže razumijevanje vrijednosti različitih zdravstvenih intervencija, tehnologija ili programa. Osnovni je cilj ekonomske evaluacije odgovoriti na pitanje jesu li troškovi intervencija opravdani u odnosu na postignute koristi te kako raspodijeliti ograničene resurse u zdravstvu tako da se maksimalizira zdravlje u društvu (Brouwer i sur., 2019).

Ekonomskim evaluacijama na različite se načine uspoređuju troškovi i ishodi / koristi alternativnih načina liječenja (Drummond i McGuire, 2001). Postoje četiri vrste ekonomskih evaluacija: analiza minimalizacije troškova (engl. *Cost-minimization analysis*, CMA), analiza troškova i učinaka (engl. *Cost-effectiveness analysis*, CEA), analiza troškova i korisnosti (engl. *Cost-utility analysis*, CUA) te analiza troškova i koristi (engl. *Cost-benefit analysis*, CBA) (Brazier i sur., 2017; Drummond i sur., 2015; Drummond i sur., 2005). Za potrebe ovog rada „analizom troškovne učinkovitosti” smatra se primarno analiza troškova i korisnosti (engl. *Cost-utility analysis*, CUA) u slučaju primjene QALY jedinice kao načina iskazivanja koristi, odnosno analiza troškova i učinaka (engl. *Cost-effectiveness analysis*, CEA) kad se koristi izražavaju pomoću LYG jedinica. Obje u većini europskih država

predstavljaju propisane odnosno standardne metode ekonomskih evaluacija (Tablica 5). U radu se služi terminom „analiza troškovne učinkovitosti” za obje vrste analiza.

U CMA-u u obzir se uzimaju samo troškovi alternativnih intervencija te se pretpostavlja da alternativne intervencije postižu iste ishode. No, u stvarnosti alternativne intervencije često imaju različite ishode pa je potreban zajednički način njihova mjerenja. Ishodi alternativnih intervencija u CEA-u izražavaju se u jednodimenzionalnim naturalnim jedinicama kao što su godina života, broj otkrivenih karcinoma, razina krvnog tlaka, broj dana bez simptoma bolesti. Ishodi alternativnih intervencija u CUA-u izražavaju se u dvodimenzionalnoj jedinici – kvalitetom korigirana godina života (engl. *Quality-adjusted life year*, QALY) (Padula, Chen i Phelps, 2020), dok se ishodi alternativnih intervencija u CBA-u izražavaju u novčanim jedinicama.

Koraci u ekonomskim procjenama zdravstvenih tehnologija obično uključuju nekoliko ključnih faza (Paulden i sur., 2017):

1. Procjena konteksta i vrste intervencije: razumijevanje konteksta u kojem će se koristiti zdravstvenom tehnologijom i vrsta intervencije koju predstavlja.
2. Utvrđivanje složenosti i analitičkih načela: procjena razine složenosti tehnologije i uspostavljanje analitičkih načela koja će voditi evaluaciju.
3. Odabir metodologija ekonomske evaluacije: odabir odgovarajućih metodologija ekonomske evaluacije poput studije utjecaja na proračun (BIA), analize troškova i učinkovitosti (CEA / CUA) kako bi se odrazili proizvodni i vrijednosni ciljevi.
4. Mjerenje troškova i učinaka: identificiranje, kvantificiranje i vrednovanje iskorištavanja resursa povezanih s intervencijama koje se uspoređuju, kao i mjerenje učinaka zdravstvene tehnologije na pacijente (objašnjeno u sljedećem poglavlju) i zdravstveni sustav.
5. Odabir komparatora: odabir s čime će se zdravstvena tehnologija usporediti, što može uključivati alternativne načine implementacije proizvoda, konkurentske proizvode, postojeće tehnologije ili pristup „ne činiti ništa”.
6. Odlučivanje o perspektivi studije: utvrđivanje stajališta za ekonomsku evaluaciju, što utječe na troškove i učinke koji se razmatraju u analizi.

Troškovi se mogu podijeliti na izravne i neizravne. U izravne troškove spadaju troškovi povezani s medicinskim postupcima, liječničkim konzultacijama, hospitalizacijom, operacijama, dijagnostičkim testovima, lijekovima i drugim zdravstvenim uslugama (Dawound i Baines, 2017). Neizravni troškovi odnose se na troškove prijevoza do bolnice, skrbi i njege, psihičkog stresa i smanjenje kvalitete života, bolovanje, smanjenje produktivnosti na radnome mjestu (Dawound i Baines, 2017). Ovdje se u proces donošenja odluke o financiranju lijekova mogu uključiti i dodatne koristi od poboljšanja zdravlja za društvo, a ne samo aspekti povezani s zdravstvenim sustavom. Neovisno o primijenjenoj

perspektivi, pri provedbi analize trebali bi biti uključeni svi relevantni izravni i neizravni troškovi te korisnosti (Russell i sur., 1996). Može se zaključiti da se preferira primjena društvene perspektive pri provođenju ekonomskih evaluacija. Troškovi koji se uključuju u evaluaciju zdravstvenih tehnologija najčešće su navedeni u smjernicama i preporukama za provođenje ekonomskih evaluacija. Neovisno o vrsti ekonomske evaluacije, troškovi se uvijek izračunavaju na isti način – množenjem količine resursa s jediničnom cijenom. Međutim, ishodi ekonomskih evaluacija razlikuju se ovisno o tome što se mjeri.

3.2.1. Mjerenje zdravstvene korisnosti

U ekonomskim evaluacijama u zdravstvu ishodi alternativnih zdravstvenih intervencija najčešće se evaluiraju služenjem mjerama kao što su dodatna godina života (engl. *Life Year Gained*, LYG), godina života prilagođena invaliditetu (engl. *Disability Adjusted Life Year*, DALY) i kvalitetom korigirana dodatna godina života (engl. *Quality-adjusted life year*, QALY).

LYG je modificirana mjera smrtnosti koja označava dodatne godine života koje pojedinci odnosno društvo mogu ostvariti zbog određene zdravstvene intervencije u usporedbi s očekivanim godinama života bez te intervencije (Robberstad, 2005). Ovom mjerom ne uzima se u obzir činjenica da zdravlje predstavlja više od samog trajanja života. Ne prepoznaje poboljšanja u kvaliteti života kao što su poboljšana fizička sposobnost, smanjenje stresa, smanjenje boli (Drummond i McGuire, 2001), nego isključivo mjeri trajanje života (odnosno dobitak u smislu produljenja života).

DALY i QALY mjere su koje u obzir uzimaju i broj godina života (dakle trajanje nekoga zdravstvenog stanja) i kvalitetu života provedenu u tome zdravstvenom stanju pri izračunu korisnosti neke zdravstvene tehnologije ili intervencije. DALY je mjera razvijena za procjenu globalnog tereta bolesti (Anand i Hanson, 1997) kojom se izražavaju godine života izgubljene zbog prerane smrti i godine života provedene s određenim stupnjem invaliditeta (Praet i sur., 2013; Robberstad, 2005). Jedan DALY predstavlja jednu izgubljenu godinu zdravog života. Godine izgubljenog života predstavljaju broj smrti u svakoj dobi pomnožen standardnim prosječnim trajanjem života za svaku dob. Godine života provedene s invaliditetom predstavljaju broj slučajeva bolesti ili invaliditeta u određenom razdoblju pomnožen s prosječnim trajanjem bolesti ili invaliditeta i ponderiran faktorom za bolest ili invaliditet (Brazier i sur., 2017). Zbrajanjem godina izgubljena života i godina života provedenih s invaliditetom dobivaju se vrijednost DALY-ja za određeno oboljenje u populaciji (Murray i Lopez, 1996; Salomon, 2014; Robberstad, 2005).

QALY je mjera kojom se najčešće služi za usporedbu korisnosti zdravstvenih intervencija, a njezina je velika vrijednost što se može se upotrijebiti i za usporedbu korisnosti različitih bolesti (npr. usporedba terapije za karcinom i terapije za dijabetes) (Neumann i Cohen, 2018; Braizer i sur., 2017). Osim što se upotrebljuje za donošenje odluka o raspodjeli resursa između različitih skupina u populaciji, QALY-jem se također može koristiti za donošenje odluka o liječenju pojedinačnih pacijenata ili skupina pacijenata, kao doprinosom u promišljanju učinkovitosti terapija (Drummond i sur., 2009). QALY u obzir uzima kvalitetu života u određenome zdravstvenom stanju i trajanje tog zdravstvenog stanja (Pettit i sur., 2016; Davis, 1992). Formula za izračun QALY-ja je (Whitehead i Ali, 2010):

$$(1) \text{ QALY} = t * \text{QoL}$$

pri čemu t označava vrijeme provedeno u određenome zdravstvenom stanju, a QoL označava korisnost (engl. *utility*), odnosno kvalitetu života u tome zdravstvenom stanju (engl. *Quality of life*). Vrijednosti QoL -a kreću se od 0 do 1, pri čemu 0 označava najgore zamislivo zdravstveno stanje ili smrt, dok 1 označava najbolje zdravstveno stanje.

Da bi se izračunala korisnost (QoL) bilo kojega zdravstvenog stanja potrebno ga je najprije opisati, odnosno izmjeriti i potom vrednovati. Postoje dvije glavne vrste instrumenta kojima se može mjeriti (opisati) zdravstveno stanje, a to su instrumenti specifični za određenu bolest ili zdravstveno stanje te generički instrumenti (Drummond i sur., 2015). Poznatiji primjeri instrumenta specifičnih za određenu bolest uključuju St George's Asthma Quality of Life Scale (Jones, Wing i Terrace, 2007) i EORTC instrument za rak (Fayers i Bottomly, 2002). S obzirom na to da se primjenom instrumenata specifičnih za određenu bolest onemogućuje usporedba kvalitete života između pacijenata koji boluju od različitih bolesti, što je važno za pravednu alokaciju resursa u zdravstvu, zdravstvena stanja najčešće se opisuju primjenom generičkih instrumenata za mjerenje zdravstvenih stanja (Brazier i sur., 2017). Svaki generički instrument sadrži klasifikacije zdravstvenih stanja s više dimenzija koje zajedno opisuju mnogo zdravstvenih stanja. Najpoznatiji su generički instrumenti za mjerenje zdravstvenih stanja indeks zdravstvene korisnosti (engl. *Health Utility Index*, HUI), EQ-5D-3L ili EQ-5D-5L instrument, SF-36 instrument, SF-12 instrument (Whitehead i Ali, 2010; Brazier i sur., 2017; Brazier i sur., 2002; Feeny i sur., 2002; Karimi i Brazier, 2016).

EQ-5D-5L / 3L instrument je kojim se najčešće koristi pri provođenju ekonomskih evaluacija (Sharma i sur., 2021), a razlikuju se po broju razina (engl. *Levels*) kojima se pojedino zdravstveno stanje može opisati. EQ-5D instrumentom opisuje se zdravstveno stanje pacijenta, a s obzirom na to da sadrži i EQ-VAS (kako je objašnjeno u nastavku), može služiti ne samo za opisivanje / mjerenje zdravstvenog stanja nego i za njegovo vrednovanje (EuroQol, 2023; Devlin i Brooks, 2017). Instrument se dakle sastoji od dvaju dijelova: EQ-

5D opisnog sustava i EQ vizualne analogne skale kojom se vrednuje zdravstveno stanje (EQ VAS). EQ-5D opisni sustav sastoji se od pet dimenzija: pokretljivost, briga o sebi, uobičajene aktivnosti, bol / nelagoda i anksioznost / depresija (Gusi i sur., 2010). Svaka dimenzija ima tri (EQ-5D-3L) ili pet razina (EQ-5D-5L). EQ-5D-3L opisni sustav sadrži sljedeće razine: bez problema, blagi problemi i izuzetno ozbiljni problemi. Kod EQ-5D-5L dodane su dvije razine – umjereni problemi i veliki problemi. Ispitanik odabire jednu od tri (pet) razina uzimajući u obzir trenutačno zdravstveno stanje. Zdravstveno stanje određuje se kombiniranjem jedne razine iz svake od pet dimenzija te je tako definirano ukupno 243 mogućih zdravstvenih stanja (EQ-5D, 2018). Tablica 2 prikazuje EQ-5D-3L opisni sustav.

Tablica 2: EQ-5D-3L opisni sustav

<p>U nastavku slijedi nekoliko pitanja usko vezanih uz Vaše osobno zdravlje.</p> <p>Molimo Vas da označavanjem jedne tvrdnje u svakoj od dolje navedenih skupina izaberete tvrdnju koja najbolje opisuje Vaše današnje zdravstveno stanje.</p>	
Pokretljivost	
Nemam problema u kretanju uokolo	<input type="checkbox"/>
Imam nekih problema u kretanju uokolo	<input type="checkbox"/>
Prikovan sam za krevet	<input type="checkbox"/>
Skrb o sebi	
Nemam problema u skrbi o sebi	<input type="checkbox"/>
Imam nekih problema pri pranju ili oblačenju	<input type="checkbox"/>
Ne mogu se samostalno prati ili oblačiti	<input type="checkbox"/>
Uobičajene djelatnosti (<i>npr. posao, studij, kućni posao, aktivnosti u obitelji ili u slobodno vrijeme</i>)	
Nemam problema u izvršavanju svojih uobičajenih djelatnosti	<input type="checkbox"/>
Imam nekih problema u izvršavanju svojih uobičajenih djelatnosti	<input type="checkbox"/>
Ne mogu izvršavati svoje uobičajene djelatnosti	<input type="checkbox"/>
Bol / Nelagoda	
Ne osjećam bol ili nelagodu	<input type="checkbox"/>
Osjećam umjerenu bol ili nelagodu	<input type="checkbox"/>
Osjećam krajnju bol ili nelagodu	<input type="checkbox"/>
Tjeskoba / Potištenost	
Ne osjećam se tjeskobno ili potišteno	<input type="checkbox"/>
Umjereno sam tjeskoban ili potišten	<input type="checkbox"/>
Krajnje sam tjeskoban ili potišten	<input type="checkbox"/>

Izvor: izrađeno prema EQ-5D (2018)

Razine percipiranih problema ispitanika kodiraju se na sljedeći način: razina jedan kodira se kao 1, razina dva kodira se kao 2, a razina tri kodira se kao 3 (EQ-5D, 2018). Primjerice, ispitanik može kod dimenzije pokretljivosti odabrati da nema problema u kretanju uokolo, kod skrbi o sebi da nema problema u skrbi o sebi, kod dimenzije uobičajene djelatnosti da nema problema u izvršavanju svojih uobičajenih djelatnosti, kod boli / nelagode da osjeća umjerenu bol ili nelagodu te kod tjeskobe / potištenosti da je krajnje tjeskoban ili potišten. Ovaj primjer opisuje stanje 11123. Nakon što je zdravstveno stanje opisano jedinstvenim brojem, kako je prikazano u prethodnoj rečenici, sljedeći je korak vrednovanje toga zdravstvenog stanja, odnosno njegovo pretvaranje u QoL jedinicu korisnosti. Vrednovanje uključuje sudjelovanje reprezentativnog uzorka ljudi iz opće populacije u standardiziranu eksperimentu valorizacije (EQ-5D, 2018; EQ-5D, n.d. a). U eksperimentu se od sudionika traži da vrednuju zdravlje opisano EQ-5D sustavom klasifikacije. Rezultat istraživanja valorizacije skup je vrijednosti za tu državu / regiju. To je zapravo težina za svaku razinu u pet EQ-5D dimenzija. Velika težina sugerira da ljudi smatraju kako određeni problemi imaju snažan utjecaj na kvalitetu života povezanu sa zdravljem. Služenjem skupom težina moguće je pretvoriti svako EQ-5D zdravstveno stanje u jedan pojednostavljeni indeks (EQ-5D, 2018). Služenjem EQ-5D indeksom kalkulatora (EQ-5D, n.d. b) moguće je izračunati QoL indeks za sva zdravstvena stanja u državama poput Ujedinjenoga Kraljevstva, Belgije, Danske, Finske, Njemačke, Japana, Nizozemske, Novog Zelanda, Slovenije, Španjolske, SAD-a, Zimbabvea. Primjenom UK tarife ocjena za prethodno spomenuto zdravstveno stanje 11123 iznosi 0,422.

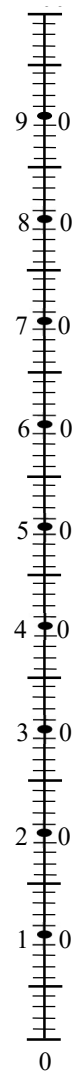
EQ-VAS sastavni je dio EQ-5D upitnika i služi za vrednovanje, odnosno samoprocjenu ispitanikova zdravlja na vertikalnoj vizualnoj analognoj skali (VAS) čiji su krajevi označeni kao „Najbolje zamislivo zdravstveno stanje” i „Najgore zamislivo zdravstveno stanje” ili „Smrt”. EQ-VAS može se uporabljivati kao kvantitativna mjera ishoda zdravlja koja odražava vlastitu prosudbu pacijenta (Brazier i sur., 2017), kako je prikazano:

Fotografija 1: EQ-VAS

Da bismo Vam pomogli iskazati koliko je Vaše zdravstveno stanje dobro ili loše, nacrtali smo ljestvicu (nalik toplomjeru) na kojoj je najbolje stanje koje možete zamisliti označeno sa 100, a smrt je označena s 0.

Željeli bismo da u nastavku navedete koliko je po Vašemu mišljenju Vaše zdravlje danas dobro ili loše. Molimo Vas da to učinite upisom vrijednosti u rasponu od 0 do 100 u sljedećem prostoru:

Najbolje
zdravstveno stanje
koje se može
zamisliti



Izvor: izrađeno prema EQ-5D (2018)

Vrijednosti na EQ VAS skali kreću se od 0 do 100. Primjerice, ako ispitanik odabere / upiše da je njegovo današnje zdravstveno stanje 80, navedeni odgovor kodira se kao 80, a predstavlja QoL indeks od 0,8.

Osim pomoću EQ-VAS-a, vrednovanje zdravstvenih stanja može se provesti primjenom metode diskretnog odabira (engl. *Discrete choice Experiment*; u nastavku: DCE), *Time Trade-Offa* (u nastavku: TTO), *Standard Gamblea* (u nastavku: SG) i *Person Trade-Offa* (u

nastavku: PTO) (Drummond i sur., 2015). DCE metodom moguće je utvrditi spremnost ispitanika za mijenjanje karakteristika tretmana ili usluga, procijeniti važnost određene karakteristike ili atributa te predvidjeti potražnju za određenim proizvodom ili uslugom uz precizirane karakteristike (Louviere i Lancsar, 2009). Pri provođenju DCE metode potrebno je identificirati karakteristike tretmana ili usluge, dodijeliti razine navedenim karakteristikama, izraditi scenarije koji opisuju sve moguće rasporede odabranih karakteristika i razina te ispitati preferencije prema scenarijima uporabom diskretnog izbora (ispitanicima se ponude različiti izbori, a za svaki od njih pita ih se koji preferiraju) (Wang i sur., 2021).

SG metodom ispituje se kolik su rizik ispitanici spremni preuzeti na temelju opisana zdravstvenog stanja ili tretmana. Pri izradi scenarija kreiraju se dvije alternative od kojih prva može uključivati vjerojatnost ostvarivanja najboljega zdravstvenog stanja (P) i vjerojatnost ostvarivanja najgorega zdravstvenog stanja (1-P), dok druga alternativa uključuje siguran ishod zdravstvenog stanja ili tretmana (Garza i Wyrwich, 2003). Obje alternative moraju se odnositi na isto razdoblje. Ako se ispitanik odluči za prvu alternativu, to može značiti da ispitanik nije zadovoljan trenutnim zdravstvenim stanjem ili tretmanom i spreman je preuzeti rizik kako bi ostvario bolje zdravstveno stanje. U tom slučaju vjerojatnost P varira se sve dok ispitanik ne postane indiferentan između dviju alternativa (Braizer i sur., 2017). Točka indiferentnosti predstavlja preferenciju ispitanika prema određenome zdravstvenom stanju tijekom određenog razdoblja (Gafni, 1994).

TTO metodom kvantificira se koliko su godina života ispitanici spremni zamijeniti za godine u određenome zdravstvenom stanju ili kako bi izbjegli određeno zdravstveno stanje (Lugnéra i Krabbe, 2020; Bleichrodt, 2002; Dolan i sur., 1996; Buckingham i Devlin, 2006). Kao i kod SG-a, mogu se uspoređivati zdravstvena stanja srednje težine u odnosu na najbolje zdravstveno stanje i najgore zdravstveno stanje. Ispitanicima se nude dvije alternative od kojih prva može uključivati privremeno zdravstveno stanje tijekom određenog perioda nakon kojeg pacijent ostvaruje potpuno zdravstveno stanje, dok se druga može odnositi na privremeno zdravstveno stanje čije je trajanje kraće od određenog perioda u prvoj alternativu (Nord, 1995; Dolan i Tsuchiya, 2002). Kraće trajanje određenoga zdravstvenog stanja varira se dok ispitanik ne postane indiferentan.

Kao i kod prethodno objašnjenih metoda, u PTO metodi ispitanici također procjenjuju vrijednosti različitih zdravstvenih stanja ili ishoda. PTO metoda koristi se za procjenu zamjene broja ljudi s određenim karakteristikama, odnosno istražuje se broj ljudi s jednim skupom karakteristika koje čine ispitanike indiferentnima između liječenja tih ljudi i drugog broja ljudi s drugim skupom karakteristika (Dolan i Tsuchiya, 2002; Dolan i Green, 1998; Pinto Prades, 1997; Nord, 1995; Ratcliffe, 2000; Robberstad, 2005). Metode poput DCE-a,

SG-a, TTO-a i PTO-a razlikuju se prema tome što se od ispitanika očekuje da mijenjaju: karakteristike tretmana ili zdravstvenih stanja, rizik povezan s ostvarivanjem određenog zdravstvenog stanja, broj godina koje bi bili spremni žrtvovati kako bi ostvarili bolje zdravstveno stanje ili broj ljudi s određenim karakteristikama.

Različitim mjerama zdravstvenih korisnosti služi se radi obuhvaćanja različitih aspekata zdravlja i kvalitete života pacijenata, čime se pruža sveobuhvatnija slika učinaka zdravstvenih intervencija. Primjenom LYG mjere nastoji se informirati donositelje odluka o učinkovitosti zdravstvenih tehnologija čija je jedina svrha produljenje života pacijenata (Institute for Clinical and Economic Review, 2023; Carlson i sur., 2020; Bogran, 2010). To je posebno važno u situacijama poput hitnih postupaka spašavanja života kojima je glavni cilj produžiti život pacijentima, bez obzira na njihovo trenutačno stanje ili kvalitetu života (poput stanja na samom kraju života pacijenata). S druge strane, primjena QALY mjere prikladnija je jer osim trajanja života uključuje i kvalitetu života te se njome može koristiti u situacijama kad se uspoređuju učinci zdravstvenih intervencija u različitim skupinama pacijenata i u različitim bolestima jer se QALY-jem ne vrednuje samo trajanje života koje zdravstvena tehnologija može pružiti nego i kako ta zdravstvena tehnologija poboljšava kvalitetu života pacijenta (Williams, 1985). Odnosno, QALY mjerom omogućuje se odlučivanje o davanju prednosti i alokaciji resursa u zdravstvu, bez obzira na vrstu bolesti.

3.2.2. Analiza troškovne učinkovitosti

Analiza troškovne učinkovitosti (engl. *Cost-effectiveness/utility analysis*, CEA, odnosno CUA, dalje u tekstu koristi se samo terminom analiza troškovne učinkovitosti ili skraćeno CEA) najčešća je metoda ekonomskih evaluacija kojom se služi pri donošenju odluka o financiranju lijekova (Vončina i sur., 2021; Thomas i Chalkidou, 2016; Tablica 5). CEA-om se nastoje identificirati intervencije koje su relativno jeftinije, ali mogu značajno umanjiti posljedice bolesti (Drummond i sur., 2015; Barnsbee i sur., 2018). Ona pomaže donositeljima odluka, administratorima zdravstvenih programa i istraživačima tako da uspoređuje različite intervencije za iste bolesti, za različite pacijente i za različite bolesti (Vallejo-Torres i sur., 2018; Greenhawt, Oppenheimer i Codispoti, 2021). Premda CEA nije jedini kriterij za donošenje odluka o alokaciji resursa u zdravstvu, izrazito je značajna jer povezuje financijske i medicinske implikacije različitih intervencija.

Rezultati analize troškovne učinkovitosti prikazuju se u obliku inkrementalnog omjera troškova i korisnosti (Vallejo-Torres i sur., 2018; Walker, Sculpher i Drummond, 2011; Blicke i Beutels, 2021). Formula za izračun ICER-a je:

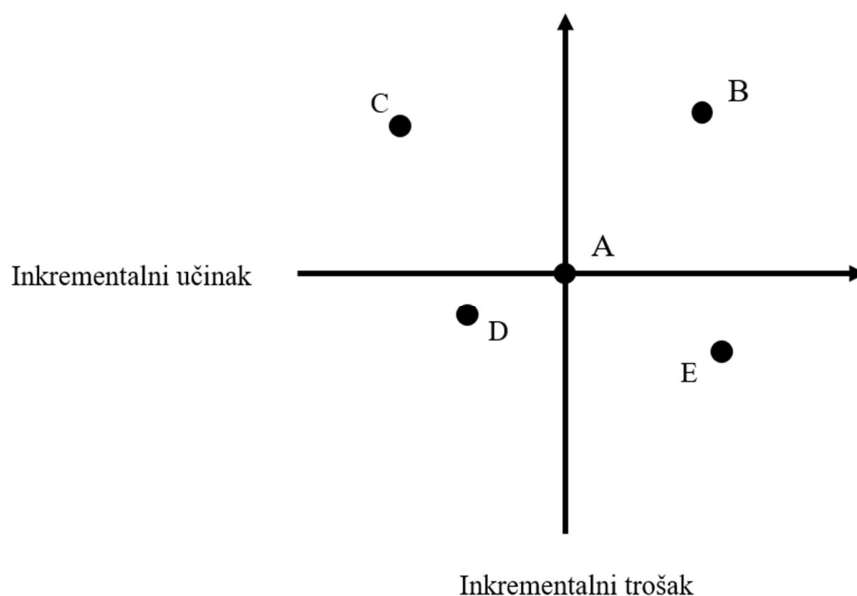
$$(2) ICER = \frac{\Delta C}{\Delta E}$$

pri čemu ΔC označava inkrementalni trošak, a ΔE inkrementalnu korisnost nove zdravstvene tehnologije u odnosu na prikladan komparator (uobičajeno u odnosu na standardnu skrb, a može se izraziti QALY ili LYG jedinicama).

Inkrementalni trošak označava razliku između troškova nove zdravstvene tehnologije u odnosu na trošak standardne zdravstvene tehnologije. Inkrementalna korisnost označava razliku između ishoda nove zdravstvene tehnologije u odnosu na ishode standardne zdravstvene tehnologije. Inkrementalna korisnost novog lijeka može označavati ublažavanje simptoma bolesti pacijenata, poboljšanje kvalitete života i/ili povećanje ukupnog preživljenja.

Kako bi se odredila troškovna učinkovitost nove zdravstvene tehnologije, ostvarene korisnosti novog lijeka uspoređuju se s troškovima nove intervencije te s troškovima i korisnostima standarde skrbi (Dummond i McGuire, 2001). Način interpretacije ICER-a prikazan je Grafikonom 8.

Grafikon 8: Koordinatni CEA sustav i ICER



Izvor: izrada prema Walker, Sculpher i Drummond (2011, str. 750)

Horizontalna os na grafikonu prikazuje razlike u učinku, a vertikalna razlike u trošku. U ishodištu se nalazi standardna terapija (označena slovom A). Nova zdravstvena tehnologija može se pozicionirati u jednom od četiriju kvadranta u odnosu na standardnu skrb. Nova zdravstvena tehnologija koja se nalazi u gornjem desnom kvadrantu (označena slovom B) skuplja je i učinkovitija u odnosu na tehnologiju A. Nova zdravstvena tehnologija koja se

nalazi u gornjem lijevom kvadratu (označena slovom C) manje je učinkovita i skuplja u odnosu na tehnologiju A. Nova zdravstvena tehnologija koja se nalazi u donjem lijevom kvadratu (označena slovom D) manje je učinkovita i jeftinija u odnosu na tehnologiju A. Nova zdravstvena tehnologija koja se nalazi u donjem desnom kvadratu (označena slovom E) učinkovitija je i jeftinija u odnosu na tehnologiju A. Kako bi se utvrdila troškovna učinkovitost nove zdravstvene tehnologije, ICER nove zdravstvene tehnologije potrebno je u sljedećem koraku usporediti s unaprijed definiranim pragom troškovne učinkovitosti.

3.2.3. Jedinstveni prag troškovne učinkovitosti – interpretacija rezultata ekonomskih evaluacija

Prag troškovne učinkovitosti moguće je odrediti iz perspektive zdravstvenog sustava, poznat kao prag troškovne učinkovitosti na strani ponude (k) ili iz društvene perspektive, poznat kao prag troškovne učinkovitosti na strani potražnje (v) (Brouwer i sur., 2019). Prag troškovne učinkovitosti na strani ponude u suštini označava oportunitetni trošak iskorištavanja zdravstvenih resursa za određenu svrhu (Neumann i sur., 2018) ili alternativno, reciprocitet tzv. cijene u sjeni (engl. *Shadow price*) proračunske ograničenosti (Gravelle i sur., 2007; Bobinac, 2012). Ovako definiran prag troškovne učinkovitosti mogao bi se odrediti identificiranjem oportunitetnog troška koji nastaje zbog ulaganja financijskih sredstava za određenu zdravstvenu tehnologiju, odnosno propuštene koristi koje su se mogle postići da su se isti resursi koristili za financiranje drugih intervencija unutar fiksnoga javnozdravstvenog proračuna (Sampson i sur., 2022; Woods i sur., 2016). S druge strane, v se odnosi na spremnost na plaćanje za dodatnu jedinicu zdravlja (Robinson i sur., 2017, Brouwer i sur., 2019), a može se odrediti ispitivanjem preferencija povezanih sa spremnosti na plaćanje za jedinicu zdravstvene koristi (Ryen i Svensson, 2014; Neumann i sur., 2018).

U idealnoj situaciji vrijednost v i k trebale bi biti jednake jer bi to impliciralo da je optimalno postavljen proračun za zdravstvo (Brouwer i sur., 2019). Međutim, budući da optimalnost proračuna za zdravstvo u praksi obično nije uspostavljena ($k \neq v$), potrebne su informacije o oba praga troškovne učinkovitosti kako bi se odredilo je li nova zdravstvena tehnologija preskupa za financiranje: k može pomoći kreatorima politika u boljem postizanju zdravstvenih ciljeva, dok v otkriva odgovara li vrijednosti praga na strani ponude preferencijama društva (Brouwer i sur., 2006). Prag k temelji se na stvarnim troškovima i ograničenjima zdravstvenog sustava, a čime se omogućuje procjena učinkovitosti zdravstvenih tehnologija u kontekstu postojećih resursa i ograničenja proračuna, pružajući realniji praktični okvir za donošenja odluka (Revill i sur., 2020). Međutim, javnozdravstveni proračuni često nisu optimalno alocirani. Osim toga, povezivanje troškova i koristi može biti problematično zbog razlika u dostupnosti i povezanosti podataka po kliničkim područjima. Nedostatak visokokvalitetnih podataka o ishodima bolesti povezanih sa zdravstvenom skrbi

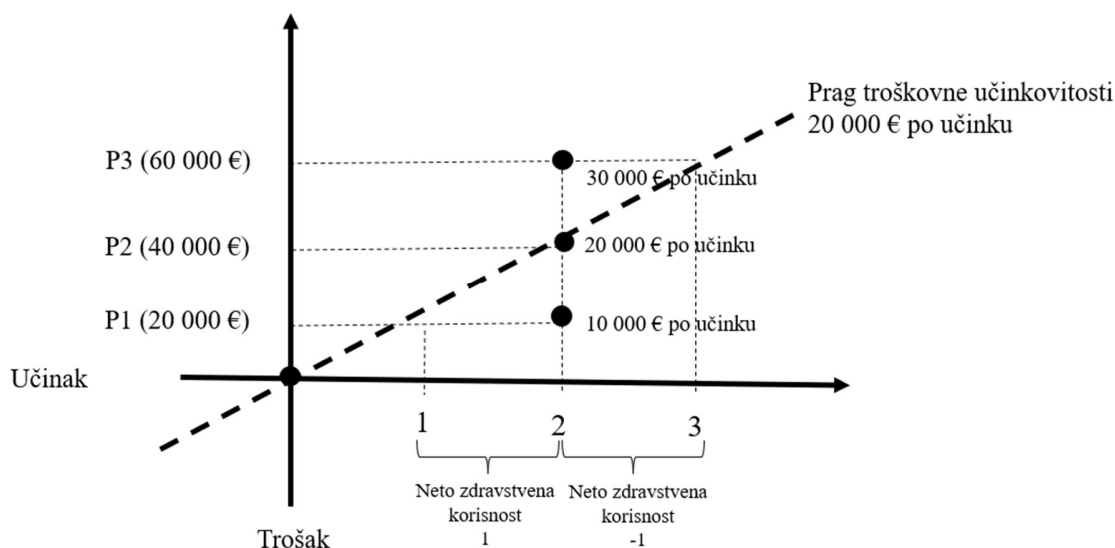
predstavlja glavni izazov u identifikaciji odgovarajućih podataka za procjenu oportunitetnih troškova. Procjene vrijednosti k obično se temelje na podacima o smrtnosti, ali ti podaci mogu pružiti samo ograničene informacije o heterogenosti u populaciji (Sampson i sur., 2022). Također, cijene u sjeni koje se upotrebljavaju u ekonomskim izračunima troškova nisu uvijek dobra aproksimacija oportunitetnih troškova, osobito kad se promatra društvena perspektiva. Na primjer, trošak rada zdravstvenih djelatnika često se procjenjuje uporabom cijene u sjeni temeljene na njihovim trenutnim plaćama, no oportunitetni trošak može biti znatno veći ako se u obzir uzme gubitak zdravlja zbog nemogućnosti pružanja skrbi drugim pacijentima, posebno tijekom kriznih situacija poput pandemije COVID-19 (Turner i sur., 2023). Zbog navedenih izazova u procjeni vrijednosti k , u ovom radu procjenjuje se društvena monetarna vrijednost zdravlja (v).

Prag troškovne učinkovitosti mogao bi se odrediti i uporabom nekoga vanjskog pokazatelja, ali onda takav prag ne predstavlja ni preferencije društva niti odražava ograničenost proračuna. Tako je WHO preporučila državama koje nemaju utvrđeni prag troškovne učinkovitosti primjenu praga u rasponu od jedan do tri puta BDP po stanovniku (Bertman i sur., 2016; Chi i sur., 2020). Ovakvim izračunom praga troškovne učinkovitosti povezuje se ekonomska snaga države sa isplativošću ulaganja u lijekove. Međutim, visina praga troškovne učinkovitosti nije utemeljena na empirijskim dokazima i ovako postavljena vrijednost mogla bi biti precijenjena. Zbog navedenih nedostataka, WHO od 2021. godine više ne preporučuje primjenu pragova troškovne učinkovitosti temeljenih na BDP-u po stanovniku (Bertman i sur., 2021). Međutim, pojedine zemlje poput Mađarske, Latvije i Brazila još upotrebljavaju prag troškovne učinkovitosti izražen pomoću ostvarenog BDP-a po stanovniku (Santos i sur., 2018; Kovács i sur., 2022). S druge strane, postoje države, među kojima je i Hrvatska, koje uopće još nisu odredile prag troškovne učinkovitosti.

Države koje nemaju određen (implicitni ili eksplicitni) prag troškovne učinkovitosti ne mogu prikladno interpretirati dobivene rezultate iz CEA analize (Bertram i sur., 2016). Pojavljuje se nekoliko problema kada nije određen prag troškovne učinkovitosti: (1) donositelji odluka ne mogu protumačiti je li određeni ICER isplativa investicija ili ne, (2) proizvođačima lijeka / nositeljima odobrenja potencijalno se omogućuje plasman novog lijeka po relativno višim cijenama, što dovodi do dodatnog opterećenja javnozdravstvenog proračuna, (3) postoji mogućnost da koristi novog lijeka ne opravdavaju njegov visok trošak (McDougal i sur., 2020). S druge strane, kad je prag troškovne učinkovitosti unaprijed određen, može se postići (1) bolja pregovaračka pozicija donositelja odluka (ako je visina praga troškovne učinkovitosti relativno niska), (2) uvodi se transparentnosti u proces donošenja odluka, (3) za istu količinu financijskih sredstava ostvaruju se relativno veće zdravstvene korisnosti (Santos i sur., 2018).

Uporaba praga troškovne učinkovitosti u zdravstvu, odnosno u interpretaciji rezultata ekonomskih evaluacija zdravstvenih tehnologija (dobivenih ICER-a), prikazana je hipotetskim primjerom na Grafikonu 9.

Grafikon 9: ICER i prag troškovne učinkovitosti



Izvor: Walker, Sculpher i Drummond (2011, str. 737)

Grafikon prikazuje usporedbu neke nove zdravstvene tehnologije u odnosu na standardnu tehnologiju koja se nalazi u ishodištu. Na horizontalnoj osi prikazan je inkrementalni učinak neke nove tehnologije, koji može biti izražen pomoću LYG i QALY mjere, dok je na vertikalnoj osi prikazan inkrementalni trošak neke nove zdravstvene tehnologije na trima različitim razinama – P1 (20 000 €), P2 (40 000 €) i P3 (60 000 €) odnosno, budući da svaka od triju novih tehnologija donosi dvije dodatne jedinice učinka, njihov trošak po jedinici je P1 (10 000 €/jedinici koristi), P2 (20 000 €/jedinici koristi) i P3 (30 000 €/jedinici koristi). U ovom primjeru, gdje je prag troškovne učinkovitosti postavljen na 20 000 € za jednu dodatnu jedinicu koristi, troškovno učinkovitima mogu se smatrati intervencija P1 i P2, iako je P2 na samoj granici isplativosti.

Budući da je u radu prag troškovne učinkovitosti definiran kao najviša cijena koju je društvo spremno platiti za dodatnu zdravstvenu korist, lijek je troškovno učinkovit ako je vrijednost ICER-a niža od vrijednosti praga troškovne učinkovitosti (Brouwer i sur., 2019), odnosno:

$$(3) \frac{\Delta C}{\Delta QALY} < v$$

Na lijevoj strani jednadžbe prikazan je ICER nove zdravstvene tehnologije, dok *v* predstavlja spremnost za plaćanje po QALY jedinici. Preplaćivanje zdravstvene tehnologije u odnosu na koristi koje ona donosi dovodi do gubitka blagostanja društva. Pri odlučivanju o financiranju lijeka iz javnozdravstvenog proračuna, *v* označava relevantnu granicu (prag) kad nešto postaje preskupo. Primjenom praga troškovne učinkovitosti nastoji se informirati donositelje odluka o optimalnoj alokaciji zdravstvenih resursa za društvo. Međutim, donositelji odluka nisu isključivo usmjereni samo na maksimaliziranje zdravlja uz dostupne proračune nego vode računa i o pravednoj raspodjeli zdravstvene skrbi (Capp, Savage i Clarke, 2001; Mooney, 1986). Optimalna alokacija resursa uključuje postavljanje prioriteta koji pridonose učinkovitosti, ali i pravednosti u raspodjeli zdravstvene skrbi. Pravednost u raspodjeli resursa, odnosno distribuciji resursa i način uvažavanja preferencija vezanih uz distributivnu pravednost, prikazani su u nastavku.

3.2.4. Kriteriji distributivne pravednosti i diferencirani prag troškovne učinkovitosti

Većina država čiji je zdravstveni sustav financiran iz javnih sredstava, kao što je to slučaj u Republici Hrvatskoj, nastoje osigurati jednak pristup za jednake potrebe i smanjiti zdravstvene nejednakosti (Soled, 2021; Putsch i Pololi, 2004; Mabaquiao, 2021; Olsen, 2013a) uz istovremeno postizanje što više razine učinkovitosti (Round i Paulden, 2018; Wagstaff, 1991; Bleichrodt, Doctor i Stolk, 2005).

U okviru CEA-e, u paradigmi koja je opisana prethodnim poglavljima, svakoj jedinici zdravstvene koristi dodjeljuje se jednaka vrijednost, bez obzira na karakteristike pacijenata koji primaju tretman ili bez obzira na svojstva same terapije (svi QALY-ji vrednuju se jednako) (NICE, 2023). Međutim, iako ovaj pristup primarno razmatra učinkovitost i teži maksimalizirati količinu zdravstvenih koristi iz ograničenog proračuna, on ne adresira pitanje pravednosti u raspodjeli ograničenih resursa među različitim skupinama pacijenata i/ili intervencijama (Weinstein, 1988). Stoga je važno uzeti u obzir društvenu vrijednost QALY-ja u različitim skupinama pacijenata i/ili intervencijama (Kaufman, 2012; Arroyos-Calvera i sur., 2019). To znači da društvo može dodijeliti veću težinu zdravstvenim korisnostima postignutima u određenih skupinama pacijenata, pri čemu bi odluke o alokaciji resursa trebale uzeti u obzir relativnu društvenu vrijednost QALY-ja u različitim populacijama (Capp, Savage i Clarke, 2001; Charny, Lewis i Farrow, 1989). Na taj se način nastoji uključiti pravednost u CEA-u (QALY se više ne vrednuje jednako za sve), pri čemu se više resursa usmjerava u smjeru određenih podskupina pacijenata (Rowen i sur., 2016), iako to možda neće rezultirati najučinkovitijim QALY-jem, odnosno žrtvovat će se maksimalizacija zdravlja društva.

Pojam pravednosti obuhvaća moralnu i etičku dimenziju, a odnosi se na razlike koje nisu nužne i koje se mogu izbjeći, ali se smatraju nepoštenima (engl. *Unfair*) i nepravednima (engl. *Unjust*) (Arcaya, Arcaya i Subramanian, 2015). Da bi se situacija skupine pacijenata smatrala nepravednom, potrebno je istražiti uzroke i procijeniti ih kao nepravednima u kontekstu događanja u društvu (McCartney i sur., 2019). Uzroci nejednakosti u zdravlju mogu biti genetika, fizičko i društveno okruženje pojedinca te način života (Olsen, 2013a). Genetikom se objašnjavaju naslijeđene bolesti kroz prirodne varijacije u ljudskoj biologiji i na njih se ne može utjecati. Fizičko i društveno okruženje obuhvaća radne uvjete, zagađenje okoliša, kulturne norme i položaje u društvu, na koje pojedinac ima ograničen utjecaj. Način života područje je na koje pojedinac može najviše utjecati, premda je teško razlučiti utjecaj pojedinca i društvenih uvjeta.

Kad se žele smanjiti nejednakosti u društvu, postoje dvije vrste interventnih politika: politike koje osiguravaju jednak pristup zdravstvenoj skrbi za jednake potrebe i politike koje kompenziraju one koji su pogođeni nepravednim faktorima, pružajući veću zdravstvenu zaštitu ugroženim grupama (Olsen, 2013a; Culyer, 2001; Cookson i sur., 2017; van Exel i sur., 2015). Osim toga, postoje i politike koje su usmjerene na inicijalne faktore (genetiku, okruženje i navike), ali one zahtijevaju suradnju s drugim sektorima izvan zdravstva. Budući da pojedinci sami teško prevladavaju nejednakosti, ciljevi politika obično se odnose na smanjivanje nejednakosti, a ne njezinu eliminaciju (Olsen, 2013a).

Potrebno je razjasniti četiri pojma kojima se ponekad u literaturi koristi kao sinonimima: jednakost (engl. *Equality*), pravednost (engl. *Equity*), poštenje (engl. *Fairness*) i pravda (engl. *Justice*) (Olsen, 2017). Jednakost podrazumijeva jednak pristup zdravstvenoj skrbi za jednake potrebe, dok pravednost ne zahtijeva nužno postojanje jednakih udjela u pristupu zdravstvenoj skrbi. Nejednakost postaje nepravednost samo ako pojedinac nije odgovoran za nedostatak, što znači da se nejednakosti proizašle iz istih izbora smatraju pravednim nejednakostima. Pojam poštenja u ekonomiji zdravstva odnosi se ponajprije na jednakost u distribuciji zdravlja i zdravstvene skrbi. Ideja pravde kao koncepta pravednosti obuhvaća pravedne postupke (svaki pojedinac treba imati jednak pristup zdravstvenim uslugama i mogućnostima liječenja, bez obzira na svoj društveni status, financijske mogućnosti ili bilo koje druge osobne karakteristike) i pravednu distribuciju (pravednu raspodjelu resursa, usluga i mogućnosti u zdravstvenom sustavu kako bi se osiguralo da svaki pojedinac ima jednaku mogućnost pristupa zdravstvenoj skrbi te podršku onima koji imaju najveću potrebu) (Olsen, 2013a; Dukhanin i sur., 2019). Ovim načelom nastoji se osigurati da su zdravstveni resursi raspodijeljeni na moralno opravdan način kojim se potiče pravednost u društvu.

Izbor faktora relevantnih za pravednost, odnosno aspekata koji određuju tko je u relativno lošijem položaju, ovisi o različitim etičkim argumentima za preferencijalno postupanje

prema nekim ljudima / pacijentima u odnosu na druge. Općenito se smatra da osobe s relativno lošijim zdravstvenim stanjem imaju pravo na preferencijalno postupanje jer pate i imaju hitnije potrebe (Varkey, 2021; Fleischacker, 2005). Premda postoji suglasnost o davanju prednosti skupinama u lošijem položaju ili onima koji su izloženi većoj nejednakosti, u situaciji ograničenih resursa (Norman i sur., 2012), rasprava o prikladnom argumentu tko više oskudijeva i što se smatra nepravednim i dalje traje. U prethodnim istraživanjima (Tablica 3) istaknuto je nekoliko karakteristika pacijenata i bolesti kao potencijalnih kriterija. Pitanje tko je u lošijem položaju uglavnom se raspravljalo u kontekstu težine bolesti (Tablica 3 i 6; Shah, 2009; Ubel, 1999; Ubel i sur., 1996; Lancsar i sur., 2011; Richardson i sur., 2011) i dobi pacijenta, odnosno korisnika lijeka i/ili intervencije, koja se može implicitno primjenjivati u kontekstu etičkih razmatranja pri evaluaciji novih lijekova (Tablica 3; Reckers-Droog, van Exel i Brouwer, 2018; Cookson, Drummond i Weatherly, 2009; Skedgel, Wailoo i Akehurst, 2014; Towse i Barnsley, 2013; Tsuchiya, 1999; Tsuchiya, Dolan i Shaw, 2003; Lancsar i sur., 2011; Brock i sur., 2017; Dolan i Tsuchiya, 2011; Gu i sur., 2015). Osim navedenih, važan kriterij mogla bi biti rijetkost bolesti (Tablica 6; van de Wetering i sur., 2016; McCabe, Claxton i Tsuchiya, 2005; Berdud, Drummond i Towse, 2020), kao i terminalna stanja (Miners, Cairns i Wailoo, 2013; Lakdawalla i sur., 2018; Chalkidou, 2012) koja su donedavno bila jedan od kriterija pri vrednovanju novih lijekova u Ujedinjenom Kraljevstvu (Tablica 6). Budući da se navedeni kriteriji eksplicitno ili implicitno uporabljaju pri provedbi evaluacije lijekova, isti se u nastavku detaljnije pojašnjavaju.

Težina bolesti kao kriterij distributivne pravednosti odnosi se na davanje prednosti ili alokaciju resursa s obzirom na ozbiljnost zdravstvenog stanja pacijenta. Primjenom ovog kriterija daje se prioritet pacijentima s relativno težim bolestima ili onima čije je zdravstveno stanje kritičnije (Lakdawalla i sur., 2018; Shah, 2009; Ubel, 1999; Ubel i sur., 1996; Rowen i sur., 2016). HZZO u evaluaciji novih lijekova također uzima u obzir težinu bolesti, kao što je prije objašnjeno. Težina bolesti odnosi se na ozbiljnost ili stupanj težine zdravstvenog stanja pacijenta prije nego što se započne liječenje ili očekivani QALY-ja profil kad pacijent ne bi primao nikakav tretman (Bobinac i sur., 2012). Pod pojmom težine bolesti u obzir se uzimaju različiti aspekti bolesti, uključujući smrtnost, invalidnost i gubitak kvalitete života. U ekonomskim evaluacijama težina bolesti često se izražava odnosno mjeri kao apsolutni manjak (engl. *Absolute Shortfall*, AS) i proporcionalni manjak (engl. *Proportional Shortfall*, PS) (Skedgel i sur., 2022). Apsolutni manjak odnosi se na ukupni gubitak zdravlja ili težinu zdravstvenog stanja koji osoba doživljava prije liječenja (Towse i Barnsley, 2013). Apsolutni manjak izračunava se na temelju sljedeće formule (Towse i Barnsley, 2013):

$$(4) AS = QALY_n - QALY_m$$

gdje $QALY_n$ označava potencijalni QALY dobitak koji pacijent može ostvariti na temelju liječenja, a $QALY_m$ predstavlja postojeći QALY dobitak koji pacijent ostvaruje bez liječenja. Proporcionalni manjak omjer je između potencijalnih QALY dobitaka koje bi pojedinac mogao ostvariti liječenjem i stvarnih QALY dobitaka koje pojedinac ostvaruje bez liječenja (Richardson i sur., 2017; van de Wetering, i sur., 2013; van de Wetering i sur., 2015). Proporcionalni manjak izračunava se na temelju sljedeće formule:

$$(5) PS = \frac{QALY_n - QALY_m}{QALY_n}$$

pri čemu $QALY_n$ označava potencijalni QALY dobitak koji pacijent može ostvariti na temelju liječenja, a $QALY_m$ predstavlja postojeći QALY dobitak koji pacijent ostvaruje bez liječenja.

Dob pacijenata primatelja lijeka kao kriterij distributivne pravednosti može uključivati preferencije društva kojima se daje prednost liječenju djece u odnosu na ostale pacijente (Bobinac i sur., 2012; Bobinac, 2012). Premda je veza između dobi i različitih težina bolesti komplicirana, težina bolesti (uključujući PS) može prirodno preferirati mlađe pacijente u odnosu na starije. Međutim, PS nedovoljno odražava društveni interes za dob (Reckers-Droog, van Exel i Brouwer, 2018), što opravdava zasebnu analizu društvenih preferencija vezanih uz težinu bolesti i za dob. Uzimanje u obzir dobi kao kriterija predstavlja operacionalizaciju argumenta pravednih godina (engl. *Fair innings*), a koja se odnosi na pravednu raspodjelu zdravstvenih resursa tako da svaki pojedinac dobije dovoljno zdravstvene skrbi kako bi imalo priliku živjeti u dobrom zdravlju tijekom normalnoga životnog vijeka (Farrant, 2009; Miners, Cairns i Wailoo, 2013). Normalni životni vijek često se definira kao očekivana životna dob pri rođenju. Prema ovom kriteriju smatra se da su mlađi pacijenti u nepovoljnom položaju jer nisu iskoristili svoje pravedne godine života (Williams, 1997; Rodriguez i Pinto, 2000; Petrou, 2009; Johannesson i Johansson, 1997). Shodno tomu, stariji pacijenti trebali bi ustupiti prednost mlađim pacijentima u uporabi zdravstvenih resursa (Anand, 2005). Davanje prednosti mlađih pacijenata može biti podržano argumentima o pravednosti, ali i argumentima o učinkovitosti (Murray i Lopez, 1996; Murray i Acharya, 1997; Tsuchiya, 1999; Skedgel, Wailoo i Akehurst, 2015; Lewis i Charny, 1989). Istaknutim argumentom o učinkovitosti razmatra se činjenica da mlađe osobe više pridonose društvu, dok starije osobe obično imaju manju mogućnost budućih koristi u smislu broja godina života i sklonosti komorbiditetu (Edlin i sur., 2008). Međutim, postoje istraživanja u kojima se zagovaraju suprotni stavovi o davanju prednosti mlađim pacijentima (Rivlin, 2000; Evans, 1997; Callahan, 2012; Brasfield Kuder i Roeder, 1997).

Treći je potencijalni kriterij distributivne pravednosti rijetkost bolesti. Pacijenti koji boluju od rijetkih bolesti često imaju vrlo ograničene mogućnosti u liječenju. Do otežana pristupa lijekovima dolazi zbog toga što (1) rijetke bolesti (kako im i samo ime govori) utječu na

relativno mali broj ljudi, čime je i samo tržište takvih lijekova relativno maleno, (2) troškovi istraživanja i razvoja lijekova za rijetke bolesti visoki su, zbog čega je i njihova cijena visoka, (3) zbog malog broja korisnika lijekova za rijetke bolesti ponekad nema dovoljno znanstvenih i kliničkih ispitivanja kako bi se utvrdila sigurnost lijeka za pacijente i njegova troškovna učinkovitost (Albertsen, 2022; van de Wetering i sur., 2016; Drummond i sur., 2007; Chazal i Aymé, 2021). Kako bi se olakšao pristup lijekovima za rijetke bolesti, brojne države i organizacije potiču proizvođače lijekova na istraživanje i razvoj te pojednostavljaju postupak za odobravanje novih lijekova za rijetke bolesti (Crowe i sur., 2020). Također, pri ekonomskim evaluacijama zdravstvenih tehnologija koje se odnose na rijetke bolesti, obično se prihvaćaju veći troškovi kako bi se osigurala jednakost pristupa tretmanima (McCabe, Claxton i Tsuchiya, 2005; Berdud, Drummond i Towse, 2020). I HZZO eksplicitno navodi da je rijetkost bolesti kriterij pri odlučivanju o stavljanju lijekova na listu Posebno skupih lijekova (Pravilnik o mjerilima za stavljanje lijeka na listu lijekova).

Terminalna stanja kao mogući četvrti kriterij distributivne pravednosti odnosi se na zdravstvena stanja pacijenata koji se nalaze u terminalnoj fazi bolesti ili imaju vrlo ograničeno preostalo vrijeme života. Tretmani za takve pacijente izrazito su skupi i pružaju relativno mala zdravstvena poboljšanja. ICER takvih tretmana obično je viši od određenog praga troškovne učinkovitosti (Wouters i sur., 2017). Relativno mala zdravstvena poboljšanja mogu se smatrati vrlo značajnima za pacijente u terminalnoj fazi bolesti i društvo te se vrijednost takvih tretmana često procjenjuje u odnosu na više vrijednosti praga troškovne učinkovitosti (Wouters i sur., 2017; Shah, Tsuchiya i Wailoo, 2014; Pinto Prades i sur., 2014; Rowen i sur., 2016). Međutim, postavlja se pitanje je li pretpostavljena veća društvena vrijednost QALY-ja za tretmane u terminalnoj fazi bolesti zaista u skladu s onime što društvo preferira. Empirijski dokazi o tome je li opravdano procjenjivati tretmane za pacijente u terminalnoj fazi bolesti prema višim pragovima troškovne učinkovitosti dvosmisleni su. Rezultati pojedinih istraživanja sugeriraju da je opravdano procjenjivati tretmane za pacijente u terminalnoj fazi bolesti prema relativno višim pragovima troškovne učinkovitosti (Shah, Tsuchiya i Wailoo, 2014; Pennington i sur., 2015; Pinto Prades i sur., 2014), dok druga istraživanja to opovrgavaju (Shah, Tsuchiya i Wailoo, 2015; Olsen, 2013b; Linley i Hughes, 2013; Morrell i sur., 2017).

Kriteriji distributivne pravednosti, kao što su težina bolesti i dob pacijenata, mogu se eksplicitno inkorporirati u ekonomske evaluacije na dva osnovna načina, i to dodjelom distribucijskih težina QALY-jima koji ulaze u izračun ICER-a (Lanscar i sur., 2011 i 2020; Round i Paulden, 2018) ili uporabom različitih pragova troškovne učinkovitosti ovisno o karakteristikama pacijenata primatelja lijeka odnosno karakteristikama bolesti, dakle korištenjem diferenciranih pragova troškovne učinkovitosti (Bobinac i sur., 2012; Bobinac, 2012). Rezultati istraživanja Lanscar i sur. (2011) sugeriraju da bi QALY-ji trebali biti

ponderirani samo u malom broju specifičnih situacija, pri čemu bi ti ponderi trebali biti relativno mali. U istraživanju provedenom u 2020. godini, osim proučavanja težine bolesti i dobi pacijenata, autori su istražili različite vrste QALY-ja, odnosno one koji su rezultat produljenja života, samo poboljšanja kvalitete života ili kombinacije oboga. Otkriveno je da se relativni ponder razlikuje ovisno o načinu generiranja QALY-ja, pri čemu se vrsta QALY-ja pokazala kao značajan faktor. Način na koji su QALY-ji generirani ima veći utjecaj na relativni ponder u odnosu na težinu bolesti, ali manji u odnosu na dob pacijenata (Lanscar i sur., 2020). Primjena eksplicitnih težina QALY-ja čini se neobičnom i gotovo se ne može pronaći kao jedan od kriterija odlučivanja pri ekonomskim evaluacijama zdravstvenih tehnologija. Izuzetak je Ujedinjeno Kraljevstvo koje je 2022. godine provelo reviziju metodologije i uvelo različite „modifikatore odluka” koje NICE može uključiti u određenim okolnostima koje su etički i znanstveno opravdane (Castle, Kelly i Gathani, 2023). NICE sugerira moguću primjenu modifikatora zbog ozbiljnosti stanja koje se liječi i/ili u slučaju neispunjenja zdravstvene potrebe. Ako se primjene modifikatori odluke, oni efektivno povećavaju QALY (na primjer za 1, 2 ili 1,7 puta) (NICE, 2023), zbog čega se mogu prihvatiti veći troškovi za nove zdravstvene tehnologije. Služenje modifikatorima rezultira smanjenjem vrijednosti ICER-a ispod određenog praga troškovne učinkovitosti. Time se omogućuje financiranje zdravstvenih tehnologija koje bi inače bile iznad praga troškovne učinkovitosti. Premda je NICE započeo s uvođenjem modifikatora odluka za QALY, pri provedbi ekonomskih evaluacija u većini država (Tablica 6) primjenjuju se diferencirani pragovi troškovne učinkovitosti.

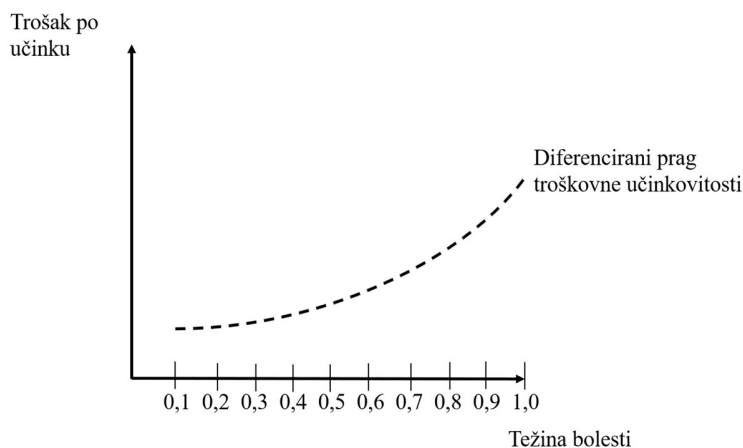
Diferenciranim pragom troškovne učinkovitosti uzimaju se u obzir specifične karakteristike zdravstvenih intervencija ili bolesti (dakle, kriteriji distributivne pravednosti) te se nastoji uspostaviti ravnoteža između pravednosti i učinkovitosti pri provođenju ekonomskih evaluacija zdravstvenih tehnologija. Umjesto da se ICER svake intervencije uspoređuje s jedinstvenim pragom troškovne učinkovitosti, različite intervencije (ovisno o karakteristikama intervencije ili primatelja intervencije) uspoređuju se s pragovima troškovne učinkovitosti različite visine. Unutar okvira ekonomskih evaluacija troškova i koristi, zdravstvena tehnologija smatra se isplativim ulaganjem kad je inkrementalni trošak (ΔC) po inkrementalnoj jedinici ($\Delta QALY_i$) manji od monetarne vrijednosti QALY-a (v_i), odnosno (Bobinac, 2012):

$$(6) \frac{\Delta C}{\Delta QALY_i} < v_i$$

Lijeva strana jednadžbe predstavlja ICER, dok v predstavlja spremnost na plaćanje po QALY jedinici, odnosno prag troškovne učinkovitosti određen na strani potražnje. Indeks i označava različite skupine pacijenata odnosno različite vrste bolesti, što znači da spremnost na plaćanje za $QALY_i$ može ovisiti o karakteristikama pacijenata i (npr. dob, razina PS-a, odnosno težina

bolesti, rijetkost bolesti) te da se QALY u određenih pacijenata mogu smatrati vrijednijima u odnosu na druge (npr. pacijenti mlađe dobi, težega zdravstvenog stanja, oboljeli od rijetke bolesti). Diferencirani prag troškovne učinkovitosti s obzirom na težinu bolesti prikazan je na primjeru na Grafikonu 10.

Grafikon 10: Diferencirani prag troškovne učinkovitosti



Izvor: izrađeno prema NICE (2009)

U ovom primjeru, kao kriterij distributivne pravednosti uzeta je težina bolesti izražena pomoću PS-a, koja je prikazana na horizontalnoj osi x, dok je na vertikalnoj osi y prikazan trošak po učinku. Monetarna vrijednost QALY_i jedinice (v_i) ovisna je o težini bolesti pacijenta. Za teža zdravstvena stanja (zdravstvena stanja bliže vrijednosti 1) prag troškovne učinkovitosti postavljen je na višu razinu, a lakša zdravstvena stanja (zdravstvena stanja bliže 0) njegova vrijednost postavljena je na nižu razinu.

Osim navedenih, kriteriji distributivne pravednosti mogli bi se odnositi na osobne karakteristike pacijenata (Olsen, 2013a; Lanscar i sur., 2011): (1) one koje osobu stavljaju u uzročnu vezu s bolešću, odnosno u kojoj mjeri je pojedinac svojim osobnim postupcima utjecao na nastanak određene bolesti, poput konzumiranja opojnih sredstava, (2) one koje se odnose na osobu i njezin značajan utjecaj u društvu, poput roditelja, znanstvenika, umjetnika ili sportaša, (3) i one koje čine bitan dio individualnog identiteta neke osobe, neovisno radi li se o fizičkim (izgled ili fizičke sposobnosti), intelektualnim ili stajališnim (stavovi, uvjerenja, vrijednosti) karakteristikama (Hammar i Johanson-Stenman, 2004; Grisolia i sur., 2018). Navedene karakteristike pacijenata ne primjenjuju se u praksi pa se i ne spominju detaljnije u nastavku rada.

3.2.5. Prethodna empirijska istraživanja monetarne vrijednosti zdravlja

Kao što je već prethodno napomenuto, u ovom se radu istražuje monetarna vrijednost zdravlja kako bi se pridonijelo raspravi o određivanju praga troškovne učinkovitosti na strani potražnje, uporabom metode izrečenih preferencija. Stoga se u sljedeća dva dijela (3.2.5.1. i 3.2.5.2.) prikazuju prethodna istraživanja koja su se služila metodama izrečenih preferencija za ispitivanje monetarne vrijednosti QALY i LYG jedinica, i to engl. *willingness to pay* metodom (WTP per QALY i WTP per LYG vrijednosti). Prethodna istraživanja WTP per QALY identificirana su iz sistematičnog pregleda literature Nimdet i sur. (2015), Iino, Hashiguchi i Hori (2022), Ryen i Svensson (2015) te Kouakou i Poder (2021). S obzirom na to da je u sistematičkim istraživanjima posljednja obuhvaćana godina bila 2021., pretražena je literatura od 2021. godine do četvrtog mjeseca 2023. godine. Za pretraživanje literature na temu spremnosti na plaćanje za dobivenu godinu života korigiranu za kvalitetu života uporabljene su sljedeće ključne riječi: *Willingness to pay per quality adjusted life year, WTP per QALY, Willingness to pay per QALY, Monetary value of life*. Za pretraživanje na temu spremnosti na plaćanje za dodatnu godinu života na kraju života uporabljene su sljedeće ključne riječi: *Willingness to pay for additional year of life, WTP per LYG, Willingness to pay per LYG*. Pri pretraživanju literature služilo se sljedećim bazama: Web of Science, ProQuest, JSTOR, Taylor & Francis i Science direct.

3.2.5.1. Prethodna empirijska istraživanja spremnosti na plaćanje QALY jedinice

U sljedećoj tablici prikazana su prethodna istraživanja WTP per QALY-ja prema državi u kojoj je provedeno istraživanje, primijenjenoj perspektivi ispitanika, uzorku na kojem je istraživanje provedeno, metodi prikupljanja podataka, izvoru financiranja nove zdravstvene tehnologije te vrijednostima WTP per QALY-ja.

Tablica 3: WTP per QALY istraživanja

Autor/i	Država provođenja istraživanja	Uzorak	Metoda prikupljanja podataka	Perspektiva ispitanika	Financiranje nove zdravstvene tehnologije	Objašnjenje rezultata – prosječni WTP per QALY	WTP per QALY originalna vrijednost	WTP per QALY u 2021 €*	WTP per QALY/BDP po stan. u 2021 €**
Gyrd-Hansen (2003)	Danska	Opća populacija; dob = 18+, N = 3.201	Intervju	Individualna	Vlastita sredstva ispitanika	Primjena Danske tarife	88 000 DKK	9500	0,15
						Primjena UK tarife	74 109 DKK	8000	0,13
Byrne i sur. (2005)	SAD	Opća populacija, dob = 20+, N = 193	Intervju uživo	Individualna	Vlastita sredstva ispitanika	Za umjerena/teška zdravstvena stanja (VAS)	2019 – 1221,1 USD	3100 – 1900	0,048 – 0,029
						Za umjerena/teška zdravstvena stanja (TTO)	4040,2 – 3802,3 USD	6200 – 5900	0,096-0,091
						Za umjerena/teška zdravstvena stanja (SG)	2844,1 – 3020,1 USD	4400 – 4700	0,068 – 0,072
Ohkusa i Sugawara (2006)	Japan	Opća populacija, dob = 18+, N = 1119	Intervju	Društvena	N.A.	Za stanje na kraju života	48 000 USD	9800	0,27
Pinto-Prades i sur. (2009)	Španjolska	Opća populacija, dob = N.A., N = 560 (prvi upitnik), 342 (drugi upitnik)	Intervju	Individualna	Vlastita sredstva ispitanika	Umjereno zdravstveno stanje	123 724 €	1 278 500	46,67
						Teško zdravstveno stanje	21 777 €	225 100	8,21
Lieu i sur. (2009)	SAD	Reprezentativni uzorak opće populacije (N = 478), pacijenti (N =	Opća populacija: online upitnik,	Individualna	Vlastita sredstva ispitanika	Herpes Zoster – opća populacija: Uz diskontnu stopu od 3 %	45 000 USD	60 200	0,94

		354), dob = < 50	Pacijenti: telefonski intervju			Za intenzitet boli tri i trajanje tri mjeseca	30 000 USD	40 100	0,63
						Za intenzitet boli osam i trajanje od 12 mjeseci	35 000 USD	46 800	0,73
						Na licu uz intenzitet boli tri i trajanje od jednog mjeseca	30 000 USD	40 100	0,62
						Oftalmološki uz intenzitet boli šest i trajanje od tri mjeseca	44 000 USD	58 900	0,91
Donaldson i sur. (2010)	UK, Francuska, Španjolska, Danska, Norveška, Nizozemska, Švedska, Poljska, Mađarska, Palestina	Opća populacija, dob= 18+, N = 17 957	Online upitnik	Individualna	Vlastita sredstva ispitanika	Ovisno o težini bolesti za:			
						Nizozemsku	382 – 51 225 USD	7300 – 96 900	0,13 – 1,84
						UK	2704 – 44 006 USD	2500 – 40 100	0,06 – 0,95
						Francusku	1811 – 42 833 USD	1800 – 41 600	0,04 – 1,05
						Španjolsku	8 005 – 243 968 USD	12 600 – 382 400	0,46 – 13,96
						Švedsku	4392 – 58 538 USD	7 400 – 97 700	0,13 – 1,76
								10 100 – 112 300	

						Norvešku	7552 – 84 579 USD	2400 – 85 000	0,12 – 1,38
						Dansku	7169 – 112 945 USD	6200 – 100 800	0,09 – 1,37
						Poljsku	3424 – 56 462 USD	290 – 20 600	0,037 – 6,15
						Palestinu	975 – 70 485 USD	2000 – 35 700	0,09 – 6,15
						Mađarsku	2046 – 37 656 USD	5500 – 91 800	0,11 – 2,09
						Sve države	4854 – 82 347 USD		0,14 – 2,31
Bobinac i sur. (2010)	Nizozemska	Reprezentativni uzorak opće populacije, dob = 18+, N = 1091	Online upitnik	Individualna	Vlastita sredstva ispitanika	Primjena VAS tarife	12 900 €	51 600	0,98
						Primjena nizozemske tarife	24 500 €	98 000	1,86
Shiroiwa i sur. (2010)	Australia, Japan, Južna Korea, Tajvan, UK, SAD	Opća populacija, dob = 20-59, N = 5500	Online upitnik	Individualna i društvena	Vlastita sredstva ispitanika	Australia	64 000 AU\$	58 600	0,97
						SAD	62 000 USD	123 000	1,71
						UK	23 000 GBP	60 300	1,39
						Tajvan	2 100 000 NTS	19 400	0,62
						Južna Korea	68 000 000 KWN	51 700	1,70
						Japan	5 000 000 JPN	62 500	1,97

Donaldson i sur. (2011)	UK	Opća populacija, dob = 18+, N = 400	Online upitnik	Individualna	Vlastita sredstva ispitanika	Izbjegavanje gorega zdravstvenog stanja u slučaju želučanih tegoba tijekom 12 mjeseci	17 980 GBP	13 200	0,31
						Izbjegavanje goreg zdravstvenog stanja u slučaju tegoba povezanih s glavoboljom tijekom 12 mjeseci	22 570 GBP	16 500	0,39
Haninger i Hammitt (2011)	SAD	Opća populacija, dob = 19 – 96, N = 2858	Intervju	Individualna	Vlastita sredstva ispitanika	Za blage simptome koji traju jedan dan uz vjerojatnost smrtnosti 1 na 1.000	152 000 USD	240 800	3,77
						Za blage simptome koji traju jedan dan i nisu smrtonosni	5 587 000 USD	8 850 300	138,4
Zhao i sur. (2011)	Kina	Opća populacija, dob = 20+, N = 364 Pacijenti, dob = 20 – 59, N = 268	Intervju	Individualna	Vlastita sredstva ispitanika	Opća populacija za oboljenje od kroničnog prostatitisa	4 711 USD	6 200	0,53

Gyrd-Hansen i Kjær (2012)	Danska	Opća populacija, dob = 18+, N = 1724	Intervju	Individualna	Vlastita sredstva ispitanika	Izračunat uporabom DCE-a	20 404 DKK	11 400	0,18
						Uključena dodana vrijednost koja se ogleda u konstantnoj vrijednosti većoj od jedan	722 743 DKK	402 000	6,38
Bobinac i sur. (2012)	Nizozemska	Reprezentativni uzorak opće populacije, dob = 18 – 65, N = 1091	Online upitnik	Individualna	Vlastita sredstva ispitanika	Za veće poboljšanje kvalitete života tijekom jedne godine	6800 €	27 200	0,52
						Za manje poboljšanje u kvaliteti života tijekom jedne godine	16 200 €	64 800	1,23
						Za trajanje života od jedne godine uz jednaku kvalitetu života kao i kod tri godine	21 400 €	85 600	1,62
						Za trajanje od tri godine uz jednaku kvalitetu života kao i kod jedne godine	5 900 €	23 600	0,45
Bobinac i sur. (2013)	Nizozemska	Reprezentativni uzorak opće	Online upitnik	Društvena i društveno-	Povećanje mjesečne premije	Iz društvene perspektive	44 800 €	48 400	0,92

		populacije, dob = 18-65, N = 1004		individualna perspektiva		Iz društveno- individualne perspektive	56 900 €	61 500	1,17
Robinson i sur. (2013)	Nizozemska , UK, Francuska, Španjolska, Norveška, Danska, Poljska, Mađarska	Opća populacija, dob = 18 – 65+, N = 21 896	Online upitnik	Individualna	Vlastita sredstva ispitanika	Za sve države: Umjereno zdravstveno stanje uz uključeni rizik i dobiveni QALY od 0,05 Teško zdravstveno stanje uz određeni rizik i dobiveni QALY od 0,05	26 386 USD 34 097 USD	32 500 42 000	0,74 0,95
Shirowa i sur. (2013)	Japan	Opća populacija, dob = 20 – 69, N = 2283	Online upitnik	Individualna	Vlastita sredstva ispitanika	Za blaga zdravstvena stanja Za umjerena zdravstvena stanja Za teška zdravstvena stanja Za stanje na kraju života Za stanje opasno po život Za sve scenarije	3 730 000 JPY 6 150 000 JPY 9 050 000 JPY 5 340 000 JPY 5 370 000 JPY 5 000 000 JPY	16 500 27 100 40 000 23 500 23 700 22.000	0,46 0,76 1,11 0,66 0,66 0,61
Thavorn hareonsap i sur. (2013)	Tajland	Opća populacija, dob = 15 – 65, N = 1191	Intervju uživo	Individualna	Vlastita sredstva ispitanika	Za tretman za: blagu alergiju	41 000 BAHT	250	0,04

						umjerenu alergiju	28 000 BAHT	170	0,025
						sljepoću jednog oka	108 000 BAHT	640	0,98
						paraplegiju	79 000 BAHT	470	0,07
						sljepoću na oba oka	62 000 BAHT	370	0,06
						kvadriplegiju	63 000 BAHT	380	0,05
Thongprasert i sur. (2013)	Tajland	Opća populacija (N = 150), pacijenti s rakom pluća (N = 150), dob = 18+	Intervju	Individualna	Vlastita sredstva ispitanika	Opće populacije za tretman za rak pluća	2 090 686,3 BAHT	48 400	4,23
Bobinac i sur. (2014)	Nizozemska	Reprezentativni uzorak opće populacije, dob = 18-65, N = 1004	Online upitnik	Individualna	Vlastita sredstva ispitanika	WTP per QALY korigiran Tversky i Kahneman-ovom funkcijom	110 100 €	297 300	5,66
Shafie i sur. (2014)	Malezija	Opća populacija, dob = 15-50+, N = 347	Intervju uživo	Individualna	Vlastita sredstva ispitanika	Za novi lijek	53 629 MYR	17 600	1,74
Dilla i sur. (2015)	Španjolska	Opća populacija (N = 50), onkolozi (N = 53), donositelji odluka u zdravstvu (N	Strukturiran i intervju	Individualna	Iz nacionalnog zdravstvenog sustava	Produljenje trajanja života u slučaju karcinoma iz opće populacije Poboljšanje kvalitete života u	66 074 € 75 500 €	1 024 200 1 170 300	37,38 42,72

		= 25), pacijenti (N = 60), dob = 18+				slučaju karcinoma iz opće populacije			
Gao i sur. (2015)	Kina	Opća populacija (N = 312), pacijenti koji boluju od epilepsije (N = 144), dob = 16 – 64+	Intervju	Individualna	Vlastita sredstva ispitanika	U slučaju opće populacije za lijek za epilepsiju	2917 USD	1100	0,09
Nimdet i Ngorsuraches (2015)	Tajland	Reprezentativni uzorak opće populacije južnog Tajlanda, dob = 29 – 54, N = 554	Intervju uživo	Individualna	Vlastita sredstva ispitanika	Za tretmane koji spašavaju život	243 120 BAHT	4200	0,65
Pennington i sur. (2015)	Nizozemska, UK, Francuska, Španjolska, Švedska, Danska, Poljska, Mađarska, Palestina	Opća populacija, dob = 18+, N = 17 957	Online upitnik	Individualna	Vlastita sredstva ispitanika	Za produljenje trajanja života na kraju života	10 709 USD	11 700	0,29
						Za kronična oboljenja	29 062 USD	31 600	0,79
						Za zdravstveno stanje kome	19 039 USD	20 700	0,52
						Za 0,25 QALY tijekom četiri godine	10 744 USD	11 700	0,29

						Za 0,1 QALY tijekom deset godina	11 425 USD	12 400	0,31
van de Wetering i sur. (2015)	Nizozemska	Reprezentativni uzorak opće populacije, dob = 18 – 86, N = 1205	Online upitnik	Društvena	Povećanje mjesečne premije zdravstvenog osiguranja	Za pacijente od deset godina	206 408 €	223 000	4,24
						Za pacijente od četrdeset godina	296 756 €	320 500	6,10
Ahlert, Breyer i Schwetm ann (2016)	Njemačka	Reprezentativni uzorak opće populacije, dob = 18 – 59+, N=5.008	Online upitnik, intervju	Individualna	Vlastita sredstva ispitanika	Uz naglasak da u zdravstvenom sustavu nema sredstava za financiranje novog lijeka	10 892 €	83 000	1,78
						Kad su podaci prikupljeni intervjuom	18 420 €	140 000	3,00
Lim i sur. (2017)	Malezija	Opća populacija, dob = 20 – 60, N = 1013	Intervju uživo	Individualna	Vlastita sredstva ispitanika	Za dobiveni QALY od 0,4	6200 USD	6800	0,66
						Za dobiveni QALY od 0,2	8900 USD	9700	0,95
Lankarani i sur. (2018)	Iran	Opća populacija, dob = 18+, N = 651	Osobni intervju uz korištenje računalom	Individualna	Vlastita sredstva ispitanika	Za novi lijek	2847 USD	14 100	3,78
Song i Lee (2018)	Južna Koreja	Reprezentativni uzorak opće populacije, dob = 18 – 65, N = 507	Intervju uživo	Individualna	Vlastita sredstva ispitanika	Za standardnu terapiju	15 000 000 KRW	37 500	1,77
						Za produženo trajanje učinka tretmana u trajanju od pet godina	22 000 000 KRW	55 000	1,73

						Za produženo trajanje učinka u trajanju od deset godina	27 000 000 KRW	67 500	2,12
						Za novi lijek	35 000 000 KRW	87 500	2,75
Sund i Svensson (2018)	Švedska	Opća populacija, dob = 17+, N = 1400	Online upitnik	Individualna	Vlastita sredstva ispitanika	Primjena UK tarife	170 000 SEK	165 000	2,97
						Primjena švedske tarife	282 411 SEK	274 000	4,93
Chen i Lee (2018)	Tajvan	Reprezentativni uzorak opće populacije, dob = 20+, N = 1217	Telefonski intervju uz pomoć računala	Individualna	Vlastita sredstva ispitanika	Primjena VAS	32 833 USD	74 510	2,48
						Primjena UK tarife	45 085 USD	102 310	3,41
Endarti i sur. (2018)	Indonezija	Opća populacija, dob = 18+, N = 1500	Online upitnik	Individualna	Vlastita sredstva ispitanika	Za umjerenu bolest	34 702 926 IDR	1100	0,27
						Za terminalnu bolest	194 797 141 IDR	6100	1,53
						Za tretman koji spašava život	192 514 839 IDR	6000	1,51
Olofsson i sur. (2018)	Švedska	Opća populacija, dob = 20 – 80, N = 509	Online upitnik	Individualna <i>ex ante</i>	Kroz plaćenu premiju zdravstvenog osiguranja	Za lijek za rak	528 000 €	1 161 600	20,91
Igarashi i sur. (2019)	Japan	Reprezentativni uzorak opće populacije,	Online upitnik	Individualna, društvena, društveno-individualna	Vlastita sredstva ispitanika (individualna)	Za umjerenu težinu bolesti, individualna perspektiva	2 600 000 JPY	3500	0,1

		dob =21 – 69, N = 1000			, iz proračuna regije u kojoj žive potencijalni bolesnici (društvena), iz proračuna regije u kojoj živi pojedinac (društveno-individualna)	Za zdravstveno stanje opasno po život, individualna perspektiva Za umjerenu težinu bolesti, društvena perspektiva Za tešku bolest, društvena perspektiva Za umjerenu težinu bolesti, društveno-individualna perspektiva Za tešku bolest, društveno-individualna perspektiva	14 900 000 JPY 2 990 000 JPY 5 040 000 JPY 3 640 000 JPY 6 380 000 JPY	19 700 4000 6700 4900 8500	0,55 0,11 0,19 0,13 0,24
Moradi i sur. (2019)	Iran	Reprezentativni uzorak opće populacije, dob = 18 – 79, N = 1002	Intervju uživo	Individualna	Vlastita sredstva ispitanika	Za lakša zdravstvena stanja Za teža zdravstvena stanja	1032 USD 2666 USD	3300 8500	0,88 2,26
Mavrodi i Aletras (2020)	Grčka	Reprezentativni uzorak opće populacije,	Intervju	Individualna	Vlastita sredstva ispitanika	Za novi lijek	26 280 €	105 200	5,72

		dob = 18+, N = 528							
Bazarbash i i sur. (2020)	Kraljevstvo Saudijske Arabije	Opća populacija (N = 201) i pacijenti s tumorom (N = 177), dob = 18+	Intervju	Individualna	Vlastita sredstva ispitanika	Pacijenata i opće populacije za jednu godinu Pacijenata i opće populacije za pet godina	443 700 USD 257 632 USD	156 500 908 500	74,15 43,06
Vallejo-Torres i sur. (2020)	Španjolska	Reprezentativni uzorak opće populacije, dob = 18 – 65+, N = 2003	Online upitnik	Individualna	Jednokratno plaćanje iz vlastitih sredstava ispitanika	Za anksioznost/depresiju treća razina na EQ-5D-3L Za pokretljivost druga razina na EQ-5D-3L	9795 € 25 503 €	15 200 39 600	0,55 1,44
Jahanbin i sur. (2021)	Iran	Reprezentativni uzorak opće populacije, dob = 18 – 65, N = 2854	Online upitnik	Individualna	Vlastita sredstva ispitanika	Za novi lijek	7047 USD	6500	1,75
Ye i sur. (2021)	Kina	Reprezentativni uzorak opće populacije, dob = N.A., N = 461	Telefonski intervju	Individualna	Vlastita sredstva ispitanika	Za umjereno zdravstveno stanje i QALY od 0,2 Za tretman na kraju života i QALY od 0,2	40 000 RMB 620 913 RMB	1800 27 900	0,16 2,44
Ye i sur. (2022)	Kina	Opća populacija, dob = 18 – 65, N = 2008	Intervju putem mobilne aplikacije i intervju uživo	Individualna	Vlastita sredstva ispitanika	Za tretmane koji produljuju trajanje života na kraju života	16 884 USD	6500	0,56

						Za tretmane koji poboljšavaju kvalitetu života	11 777 USD	4500	0,39
						Za tretmane koji produljuju trajanje života	26 531 USD	10 100	0,88
Fischer i sur. (2023)	Švicarska	Opća populacije, dob=18+, N = 1529	Online upitnik	Individualna , društvena	Vlastita sredstva ispitanika (individualna) , alokacija doprinosa za zdravstveno osiguranje (društvena)	Iz individualne perspektive	96 150 CHF	58 900	0,71
						Iz društvene perspektive u slučaju odraslih pacijenata 18 – 70 godina	213 500 CHF	130 700	1,56
						Iz društvene perspektive za djecu starosti do 18 godina	255 600 CHF	156 500	1,87
						Iz društvene perspektive za osobe starije od 70 godina	153 600 CHF	94 100	1,12
Napomena: * uporabom indeksa potrošačkih cijena i tečaja na dan 28. 4. 2023. izvorna monetarna vrijednost WTP per QALY-ja preračunata je u vrijednost u 2021. Ako u članku nije naznačena godina provođenja istraživanja, uporabljena je godina publikacije članka. Prikazane WTP per QALY vrijednosti zaokružene su. ** Podaci o BDP po stan. preuzeti su s World Bank (2023). Oznaka N.A. znači nema informacije.									

Izvor: izrada autora

Većina istraživanja provedena metodom izrečenih preferencija (ispitivanje spremnosti plaćanja, odnosno WTP) ostvarena je na uzorku opće populacije, osim Zhao i sur. (2011), Thongprasert i sur. (2013), Dilla i sur. (2015) i Bazarbashi i sur. (2020), koja su uključivala pacijente kao uzorak na temelju kojeg se ispitalo spremnosti na plaćanje. Podaci su prikupljeni online upitnicima i intervjuima. Što se tiče izvora financiranja nove zdravstvene tehnologije, većina istraživanja navodi da se ta tehnologija financira iz vlastitih sredstava ispitanika, pri čemu su iznimke Bobinac i sur. (2013) i van de Wetering i sur. (2015), kod kojih je primijenjena mjesečna premija te Olofsson i sur. (2018) koji su se koristili unaprijed plaćenom premijom zdravstvenog osiguranja. Većina istraživanja provedena je u zapadnim državama, dok istraživanja u državama središnje i istočne Europe, kao i u manje razvijenim državama, tek započinju. Što se tiče omjera monetarne vrijednosti QALY jedinice i BDP-a po stanovniku, većina istraživanja bilježi vrijednosti niže od tri (nekadašnje preporuke WHO-a). Monetarne vrijednosti zdravlja po QALY jedinici koje su bile više od trostrukog BDP-a po stanovniku uočene su kod ispitivanja koja su podatke prikupljala intervjuom (Pinto-Prades i sur., 2009; Haninger i Hammitt, 2011; Gyrd-Hansen i Kjaer, 2012; Lankarani i sur., 2018; Mavrodi i Aletras, 2020), kod primjene intervjuja i oboljenja od raka (Thongprasert i sur., 2013; Bazarbashi i sur., 2020), u slučaju oboljenja od raka (Olofsson i sur., 2018), te ovisno o dobi pacijenata (van de Wetering i sur., 2015). U većini slučajeva primijenjena je individualna perspektiva ispitanika, pri čemu su iznimka Ohkusa i sur. (2006), Shirowa i sur. (2010), van de Wetering i sur. (2015) i Fisher i sur. (2023), koji su primijenili društvenu perspektivu ispitanika te Bobinac i sur. (2013) i Igarashi i sur. (2019), koji su primijenili i društveno-individualnu perspektivu ispitanika. Pregledom prethodnih istraživanja WTP per QALY vrijednosti vidljivo je da dosad nije provedeno empirijsko istraživanje na području Republike Hrvatske. Zbog toga se provodi istraživanje spremnosti na plaćanje QALY jedinice na području Hrvatske u kojem se primjenjuje društveno-individualna perspektiva ispitanika i specificiran način plaćanja nove zdravstvene tehnologije (detaljnije objašnjeno u dijelu 4.2. i 4.3.).

3.2.5.2. Prethodna empirijska istraživanja spremnosti na plaćanje LYG jedinice

Primjena QALY-ja kao mjere za utvrđivanje praga troškovne učinkovitosti potencijalno diskriminira pacijente s nižom kvalitetom života ograničavajući im pristup tretmanima čija je jedina svrha produljenje života na kraju života (Herring i Mladi, 2021). Najčešće su to izrazito skupi tretmani za kronična oboljenja i oboljenja opasna po život poput rijetkih bolesti i karcinoma (Largent i Pearson, 2012; Campbell, Whittington i Pearson, 2023). Kreatori politika diljem Europe obično se usredotočuju na inkrementalne omjere troškovne učinkovitosti koji uporabljaju QALY kao mjeru zdravlja kad provode, procjenjuju ili ocjenjuju analizu troškovne učinkovitosti. Međutim, zajedno s ICER-a izračunatih na temelju dodatnog QALY-ja, globalni modeli troškovne učinkovitosti obično primjenjuju ICER-e

gdje se dodatna korist od intervencije koja se procjenjuje ne izražava pomoću QALY mjere, nego kao LYG. Ako preferencije u odnosu na trajanje i kvalitetu života unutar okvira QALY nisu jednake snage, ili ako liječenje ne dodaje kvalitetu pacijentovu životu, primjena ICER-a koji uporblljuju LYG mogla bi biti informativna donosiocima odluka i predstavljati vlastiti prag troškovne učinkovitosti (Round, 2012). Stoga se u ovom radu istražuje i monetarna vrijednost LYG jedinice, i to LYG na kraju života, kao jednostavna ekstenzija trajanja života (EoL-VOLY). Pregled prethodnih WTP per LYG istraživanja prikazan je u sljedećoj tablici.

Tablica 4: WTP per LYG istraživanja

Autor/i	Država provođenja istraživanja	Uzorak	Metoda prikupljanja podataka	Perspektiva ispitanika	Financiranje nove zdravstvene tehnologije	Objašnjenje rezultata – prosječni WTP per LYG	WTP per LYG originalna vrijednost	WTP per LYG u 2021 u €*	WTP per LYG/BDP po stan. u 2021 €**
Hammar i Johanson-Stenman (2004)	Švedska	Ispitanici koji su evidentirani kao pušači u WHO MONICA projektu, dob = N.A., N = 452	Online upitnik putem maila	Individualna	Vlastita sredstva ispitanika	Za 100 % zamjenu cigareta za nove cigarete koje nisu štetne za zdravlje	3600 USD	8100	0,14
						Za uporabu 50 % standardnih cigareta i 50 % novih cigareta koje nisu štetne za zdravlje	12 700 USD	28 300	0,51
Obradovic, Mrhar i Kos (2009)	Slovenija	Opća populacija, dob = N.A., N = 680	Online upitnik	Individualna	Povećanje mjesečne premije zdravstvenog osiguranja	Za jednu dodatnu godinu života za novi onkološki lijek	19 921 €	47 400	1,77
						Za dodatna tri mjeseca života za novi onkološki lijek	61 909 €	147 100	5,52
						Za dodatne tri godine života za novi onkološki lijek	8917 €	21 200	0,79
Grisolia i sur. (2018)	Sjeverna Irska	Opća populacija, dob = 40+, N = 1.008	Intervju u domu ispitanika	Individualna	Vlastita sredstva ispitanika	Za smanjenje rizika od smrtnosti u slučaju kardiovaskularnih bolesti	63 024 GBP	66 400	0,73
Chilton i sur. (2020)	UK	Podaci iz Charity i sur. – opća populacija, dob = N.A., N = 135	N.A.	Individualna	Jednokratno plaćanje vlastitih sredstava	Za lijek za nefatalnu bolest	122 249 GBP	160 000	3,74

Markiewicz (2021)	Poljska	Opća populacija (N = 150), pacijenti (N = 40), dob = N.A.	Online upitnik	Individualna	Mjesečni porez	Za lijek za suzbijanje glavnih bolesti civilizacije (npr. kardiovaskularnih bolesti i raka)	39 127 PLN	10 500	0,64
Napomena: * uporabom indeksa potrošačkih cijena i tečaja na dan 28.4.2023. izvorna monetarna vrijednost WTP per LYG-a preračunata je u vrijednost u 2021. Ako u članku nije naznačena godina provođenja istraživanja, uporabljena je godina publikacije članka. Prikazane WTP per LYG vrijednosti zaokružene su. ** Podaci o BDP po stan. preuzeti su s World Bank (2023). Oznaka N.A. znači da nema informacije.									

Izvor: izrada autora

Broj prethodnih WTP per LYG istraživanja značajno je manji u usporedbi s istraživanjima WTP per QALY-ja. Međutim, kao i kod WTP per QALY istraživanja, u različitim empirijskim istraživanjima ispitanici su uključivali opću populaciju i pacijente, a istraživanja su provedena online upitnicima i intervjuima. U svim istraživanjima primijenjena je individualna perspektiva ispitanika. Što se tiče financiranja nove zdravstvene tehnologije, služilo se različitim izvorima, od vlastitih sredstava, preko mjesečne premije zdravstvenog osiguranja do poreza. Kad se promatra omjer WTP per LYG-ja i BDP-a po stanovniku, u većini slučajeva njegova je vrijednost manja od tri. Međutim, kada se radi o lijeku za nefatalnu bolest (Chilton i sur., 2020) i onkološkom lijeku koji produljuje život za dodatna tri mjeseca (Obradović, Mrhar i Kos, 2009), omjer WTP per LYG-a i BDP-a po stanovniku veći je od tri. To pokazuje da su društva spremna više platiti za teža zdravstvena stanja. Kao i kod WTP per QALY istraživanja, dosad nije provedeno istraživanje na području Republike Hrvatske te se zbog toga provodi istraživanje spremnosti za plaćanje jedne EoL-VOLY jedinice na području Republike Hrvatske, pri čemu se primjenjuje društveno-individualna perspektiva i specificirani način financiranja nove zdravstvene tehnologije (detaljnije objašnjeno u dijelu 4.2. i 4.4.).

3.2.6. Primjena ekonomskih evaluacija i prag troškovne učinkovitosti u Europi i svijetu

Mnoge države diljem svijeta zahtijevaju ekonomske evaluacije kao dio dokumentacije na kojoj se temelji odluka o financiranju lijekova, odnosno uvrštenju lijekova na listu lijekova (Tablica 5). U smjernicama i preporukama za provedbu ekonomskih evaluacija novih lijekova u ovim državama propisana su pravila ili upute koje određuje regularno tijelo ili vladina agencija (engl. *Reimbursement and Pricing Guidelines*). Te smjernice donose se radi usmjeravanja postupka nadoknade troškova lijekova, odnosno procesa odlučivanja o financiranju ili uvrštenja na listu lijekova i određivanja cijene lijekova. Smjernice i preporuke razlikuju se ovisno o državi i zdravstvenom sustavu (npr. NICE, 2023; Pravilnik o mjerilima za stavljanje lijeka na listu lijekova; VYHLÁŠKA Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky o podrobnostiach farmako-ekonomického rozboru lieku, 2021).

Budući da su javnozdravstveni proračuni ograničeni, rezultati ekonomskih evaluacija imaju važnu ulogu u donošenju odluka o financiranju lijekova u mnogim državama Europe i svijeta. Zbog toga se u nastavku detaljnije analizira primjena ekonomskih evaluacija zdravstvenih tehnologija diljem svijeta i Europe. Vrsta ekonomske evaluacije koja je istaknuta kao preferirana u smjernicama i preporukama za evaluaciju zdravstvenih tehnologija nalazi se na prvome mjestu. Za sve druge vrste ekonomskih evaluacija koje se predaju u pojedinim državama potrebno je objasniti razloge njihove primjene. Isto vrijedi i za način iskazivanja

ishoda zdravstvene tehnologije. U Tablici 5 navedeni su i preferirani načini za izražavanje korisnosti, kao i obaveznost izrade studije utjecaja na proračun.

Tablica 5: Ekonomske evaluacije zdravstvenih tehnologija u Europi i svijetu

Država	Vrsta ekonomske evaluacije	Ishodi	Način mjerenja i vrednovanja zdravstvenih koristi	Studija utjecaja na proračun	Izvor
Ujedinjeno Kraljevstvo	CUA, cost-comparison analysis	QALY	EQ-5D	Zahtijeva se	ISPOR (2023), NICE (2023)
Irska	CUA, CEA	QALY, LYG	EQ-5D ili SF-6D	Preporučuje se	Health Information and Quality Authority (2020)
Švedska	CEA, CUA, CMA*	QALY, WTP	SG, TTO, EQ-5D	Nije navedena kao dio zdravstveno-ekonomskih smjernica, ali može biti zatražena u drugim dijelovima prijave	ISPOR (2020), SBU (2023)
Norveška	CUA, CEA	QALY, LYG	EQ-5D	Zahtijeva se	Norwegian Medicines Agency (2023), ISPOR (2012), Norwegian Ministry of Health and Care Services (2017)
Nizozemska	CUA	QALY	EQ-5D-5L uz primjenu nizozemskih tarifa	Ne zahtijeva se u smjericama za ekonomsku evaluaciju u zdravstvu	ISPOR (2024a)
Danska	CEA, CUA	Vrijeme bez simptoma bolesti, LYG, QALY	TTO, SG	Preporučuje se	ISPOR (n.d.)
Njemačka	CEA, CUA	Ishodi relevantni za pacijente – smrtnost, morbiditet, kvaliteta života	Izražene korisnosti od strane pacijenata uz primjenu metoda diskretnog izbora ili hijerarhijskog procesa	Zahtijeva se	ISPOR (2022e), IQWiG (2022)
Poljska	CEA, CUA, CMA*, cost-consequence; CBA nije preporučena	QALY	EQ-5D	Zahtijeva se	ISPOR (2022i), Agencja Oceny Technologii Medycznych

					i Taryfikaciji (2016), Malinowski i sur. (2019)
Baltičke države (Latvija, Litva i Estonija)	CMA*, CEA, CUA	Promjena u zdravstvenom stanju; izračunata apsolutna razlika u riziku	EuroQol upitnika ili HUI	Ne zahtijeva se	ISPOR (2022a), Malinowski i sur. (2019)
Češka	CMA*; CUA, CEA; CBA nije dopuštena	QALY; LYG	EQ-5D ili specifični upitnik koji se može konvertirati u EQ-5D primjenom odgovarajućeg algoritma	Zahtijeva se	Státní Ústav Pro Kontrolu Léčiv (2020), ISPOR (2022g), Malinowski i sur. (2019)
Slovačka	CUA, CEA	QALY	TTO ili SG (VAS)	Zahtijeva se	ISPOR (2022b), VYHLÁŠKA Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky o podrobnostiach farmako-ekonomického rozboru lieku (2021), Malinowski i sur. (2019)
Mađarska	CUA, CEA, CMA*	QALY	EQ-5D-5L, EQ-5D-3L	Zahtijeva se	Emberi Erőforrások Minisztériuma Egészségügyi Szakmai Kollégium (2024), ISPOR (2022f), Vončina i sur. (2021)
Slovenija	CEA, CUA, CMA* i analiza troškova	QALY; prihvatljivi su i posredni ishodi poput krvnog tlaka, kolesterola	N.A.	Zahtijeva se	Pravilnik o razvršćanju zdravila na listo (2013), ISPOR (2022c); Vončina i sur. (2021)
Italija	CEA, CUA	N.A.	N.A.	Zahtijeva se	Italian Medicines Agency (n.d. a i b), Russo i sur. (2023), ISPOR (2022d)
SAD	CEA	QALY, očekivano trajanje života	Instrument općeg zdravstvenog procjenjivanja iz opće populacije; iznimno vrijednosti iz	Zahtijeva se	ISPOR (2022j), AMCP (2020)

			kliničkih ispitivanja		
Kanada	CUA	QALY	Neizravne metode temeljene na generičkom klasifikacijskom sustavu iz opće populacije	Samo za organizacije koje će snositi trošak, nije dio ekonomskih evaluacija	ISPOR (2024), CADTH (2017)
Australija	CEA	QALY	Podaci dobiveni iz ispitivanja kako bi se procijenio QALY	Zahtijeva se	Australian Government, Department of Health and Aged Care, (2024 i 2020), ISPOR (2022h)
Napomena: * primjenjuje se ako su koristi između dviju zdravstvenih tehnologija usporedive na temelju dostupnih dokaza; N.A. znači da nema informacije					

Izvor: izrada autora

Vidljivo je da se pri provedbi ekonomskih evaluacija u zdravstvu najčešće rabe CEA i CUA, odnosno u kontekstu ovog rada – analize troškovne učinkovitosti. Većina smjernica preporučuje da se ishodi liječenja izražavaju pomoću QALY mjere, pri čemu se najčešće preferira primjena EQ-5D instrumenta za mjerenje odnosno opisivanje zdravstvenog stanja i s tim povezani načini vrednovanja. Također, u većini analiziranih država u sklopu ekonomskih evaluacija novih zdravstvenih tehnologija zahtijeva se izrada studije utjecaja na proračun, što je zahtjev i u Hrvatskoj (nositelj odobrenja može, kako je prije objašnjeno, predati ekonomsku evaluaciju HZZO-u, ali to je dobrovoljno i metodologija koja se traži nije detaljno propisana).

Da bi interpretirali rezultati ekonomskih evaluacija, države gdje su ekonomske evaluacije obvezni dio dokumentacije na temelju koje se donose odluke o financiranju lijekova (Tablica 5) primjenjuju eksplicitno određene pragove troškovne učinkovitosti. U Tablici 6 prikazani su pragovi troškovne učinkovitosti i primijenjeni kriteriji distributivne pravednosti za različite države u Europi.

Tablica 6: Prag troškovne učinkovitosti i primijenjeni kriteriji distributivne pravednosti

Država	Prag troškovne učinkovitosti	Originalna vrijednost praga troškovne učinkovitosti	Vrijednost praga troškovne učinkovitosti u €	BDP po stan. u € u 2021. godini	Prag troškovne učinkovitosti/BDP po stan.	Kriteriji distributivne pravednosti
Češka	Jedinstveni	1 200 000 CZK	44 843	18 330	2,4	/
Mađarska	Jedinstveni	3*BDP po stan.	39 540	13 260	3,0	/
Latvija	Jedinstveni	3*BDP po stan.	37 570	12 510	3,0	/
Poljska	Jedinstveni	147 024 POL	33 188	13 000	2,6	/
Slovenija	Jedinstveni	25 000 €	25 000	20 700	1,2	/
Irska	Niži Viši	20 000 € 45 000 €	25 000 45 000	60 170	0,3 0,7	Nije navedeno
Litva	Niži Srednji Viši	1* BDP po stan. 2*BDP po stan. 3* BDP po stan.	14 010 42 030 70 050	14 010	1,0 2,0 3,0	Težina bolesti
Norveška	Niži Viši	275 000 NOK 825 000 NOK	30 730 91 191	69 560	0,4 1,3	Težina bolesti izražena kao apsolutni manjak
Slovačka	Niži Viši	28* prosječna tjedna plaća 41* prosječna tjedna plaća	28 364 41 533	15 860	1,8 2,6	Težina bolesti, rijetka bolest
Švedska	Niži trošak Visok trošak Vrlo visok trošak	100 000 SEK 500 000 SEK 1 000 000 SEK	9800 49 000 98 000	43 920	0,2 1,1 2,2	Težina bolesti
Nizozemska	Niži Srednji Viši	20 000 € 50 000 € 80 000 €	20 000 50 000 80 000	41 870	0,5 1,2 1,9	Težina bolesti izražena kao proporcionalni manjak
UK (NICE)	Za sve zdravstvene tehnologije: Niži Viši Visoki (ex end-of-life) Isključivo za rijetke bolesti i lijekove s prioritonom procedurom: Niži	20 000 GBP 30 000 GBP 50 000 GBP 100 000 GBP	22 400 33 600 56 000 114 610	32 910	0,7 1,0 1,7 3,48	Za sve zdravstvene tehnologije: Težina bolesti Isključivo za rijetke bolesti i lijekove s prioritonom procedurom:

	Viši	300 000 GBP	343 830		10,45	Apsolutni manjak
--	------	-------------	---------	--	-------	------------------

Izvor: Kovács i sur. (2022), Castle, Kelly i Gathani (2022)

Pojedine države poput Češke, Mađarske, Latvije, Poljske i Slovenije primjenjuju jedinstveni prag troškovne učinkovitosti pri odlučivanju o financiranju lijeka iz javnozdravstvenog proračuna. U državama koje rabe diferencirani prag troškovne učinkovitosti u procesu ekonomskih evaluacija lijekova najčešće se služe težinom i rijetkosti bolesti kao kriterijima za određivanje distributivne pravednosti.

Postoje države poput Australije, Kanade i SAD-a u kojima prag troškovne učinkovitosti nije eksplicitno naveden. U Australiji neformalni prag troškovne učinkovitosti iznosi 34 000 \$ po QALY-ju, pri čemu su iznimke pojedini lijekovi za rijetke bolesti (Emanuel i sur., 2020). Iz istraživanja Griffiths i Vadlamudi (2016) u kojem su analizirane ekonomske evaluacije lijekova u Kanadi može se zaključiti da je vrijednost praga troškovne učinkovitosti oko 50 000 \$ po QALY-ju. Cherla i sur. (2020) proučavali su ekonomske evaluacije lijekova za rak između NICE-a i Američkog instituta za kliničke i ekonomske procjene (engl. *National Institute for Clinical and Economic Review*). Na temelju njihove analize može se zaključiti da se u SAD-u lijek za rak smatra troškovno učinkovitim ako je njegova vrijednosti ispod 150 000 \$ po QALY-u.

4. METODOLOGIJA ISTRAŽIVANJA

U ovom dijelu najprije se objašnjavaju najčešće rabljene metode za istraživanje preferencija općenito. Predstavljenim metodama ujedno se služi i u ovom radu. Nakon predstavljenih metoda, objašnjava se način izrade scenarija koji se odnose na određivanje monetarne vrijednosti zdravstvenih koristi, odnosno spremnosti na plaćanje za QALY i EoL-VOLY jedinice (WTP per QALY i WTP per EoL-VOLY). Potom je opisana struktura upitnika te način provedbe pilot-upitnika i finalnog upitnika. Na samom kraju ovog dijela prikazuje se analiza spremnosti na plaćanje za QALY i EoL-VOLY jedinice u Hrvatskoj.

4.1. Metoda izrečenih preferencija

Metoda izrečenih preferencija (engl. *Stated preference method*) rabi se za utvrđivanje preferencija i vrijednosti pojedinaca o proizvodima, uslugama ili situacijama čija monetarna vrijednost nije dostupna promatranjem određenog tržišta (Burcharth i sur., 2007). Ona je jedini poznati pristup procjeni vrijednosti za promjene u javnim dobrima, uključujući netržišna dobra poput zaštite okoliša, učinke na ljudsko zdravlje i druge ishode za koje (izravni ili neizravni) podaci o otkrivenim preferencijama nisu dostupni (Johnson i sur., 2016; Kroes i Sheldon, 1988). Podaci prikupljeni uporabom metode izrečenih preferencija obično opisuju donošenje odluka u hipotetskim ili virtualnim situacijama, pri čemu se omogućuje prikupljanje više podataka od istog ispitanika u svakoj točki promatranja (Louviere i sur., 2003; Shang i Chandra, 2023). Osim toga, mogu se kontrolirati odnosi između atributa netržišnog dobra čija se vrijednost ispituje, a čime se omogućuje mapiranje funkcije korisnosti s tehnologijama (proizvodima ili uslugama) različitim od postojećih (Louviere i sur., 2003; Mark i Swait, 2003; de Bekker-Grob i sur., 2012).

U ekonomici zdravstva metoda izrečenih preferencija rabi se za mjerenje i vrednovanje troškova i koristi zdravstvene intervencije iz individualne, društvene ili društveno-individualne perspektive. Ona uključuje kvalitativnu metodu (engl. *Qualitative method*), objedinjenu analizu (engl. *Conjoint analysis*) poznatu i kao analizu / metodu diskretnog odabira (engl. *State preference discrete choice analysis/modeling*) i metodu spremnosti za plaćanje (engl. *Willingness to pay*, WTP) poznatu kao metodu uvjetovanog vrednovanja (engl. *Contingent valuation method*) (Bridges, 2003; Drummond i sur., 2015; Mühlbacher i Johnson, 2016; Jan i sur., 2007; Ben-Akiva, McFadden i Train, 2019). Kvalitativnom metodom nastoji se razumjeti kako pojedinci ili grupe percipiraju, odnosno kako se ponašaju u određenom okruženju, dok se objedinjenom analizom mjere preferencije ispitanika kroz prepoznavanje važnosti pojedinih atributa proizvoda ili usluge. Metodom spremnosti za plaćanje procjenjuju se koliko su pojedinci spremni platiti za određenu zdravstvenu tehnologiju (Bridges, 2003).

Postoji nekoliko izazova koji se pojavljuju pri uporabi metode izrečenih preferencija, a odnose se na varijacije u ukusima između podskupina, nerazumijevanje postavljenih zadataka, fleksibilnost preferencija, mogućnost plaćanja te razlike između vrijednosti cjelovite intervencije i zbroja vrijednosti njezinih komponenti (Bridges, 2003). Varijacije u ukusima među različitim podskupinama odnose se na različite skupine ljudi čije preferencije treba istražiti – pacijenata ili opće populacije. Poteškoće koje ispitanici imaju u sudjelovanju i razumijevanju hipotetskih scenarija potrebnih za valjanu procjenu predstavljaju jedan od značajnih problema u vezi s metodama izrečenih preferencija. Preferencije se mogu mijenjati ovisno o trendovima, iskustvu pojedinca i drugim čimbenicima, odnosno ne postoji univerzalni standard preferencija; ono što je preferirano danas ne mora biti preferirano u budućnosti. Ispitanici s različitim dohotkom imaju različite percepcije i/ili oportunitetne troškove. Zbog toga bi se trebalo usredotočiti na marginalne vrijednosti kada se želi usporediti WTP između pojedinaca ili ako se želi agregirati njegova vrijednost. Konačno, pri uporabi metoda izrečenih preferencija postoje izazovi u sumiranju preferencija s obzirom na to da vrijednost cjelokupne intervencije ne mora nužno biti jednaka zbroju vrijednosti njezinih komponenti (Bridges, 2003). U nastavku se detaljnije objašnjava metoda uvjetovanog vrednovanja kojom se služi u ovom istraživanju.

4.2. Metoda uvjetovanog vrednovanja

Metoda uvjetovanog vrednovanja omogućuje procjenu vrijednosti i potražnje za proizvodima ili uslugama koji nemaju izraženu tržišnu cijenu, odnosno kojima se trguje na slobodnom tržištu (Markandya i Ortiz, 2011; Pennington, Gomes i Donaldson, 2017; Drummond i sur., 2015; Carson, 2012; Venkatachalam, 2004). U ekonomici zdravstva metodom uvjetovanog vrednovanja ispituju se individualne ili društvene novčane vrijednosti zdravstvenih programa ili zdravstvenih stanja (Bayoumi, 2004; Donaldson, 2001; Klose, 1999; Ajzen, Brown i Rosenthal, 1996). Ovom metodom izračunavaju se vrijednosti vezane uz preferencije stanovništva i dodjeljuju se novčane vrijednosti za trajanje i kvalitetu života (Mavrodi i Aletras, 2020).

Metodom spremnosti za plaćanje nastoji se utvrditi iznos koji bi pojedinci platili kako bi spriječili negativan ishod (poput gubitka zdravlja) ili ostvarili pozitivan ishod (poput poboljšanja zdravlja) (Hausman, 2012). Prema OECD-u (2006), spremnost na plaćanje za jednu dodatnu jedinicu zdravstvene korisnosti predstavlja stopu po kojoj su se pojedinci u općoj populaciji spremni odreći vlastite potrošnje i preusmjeriti ta sredstva za plaćanje intervencije / tehnologije koja će poboljšati vlastito zdravlje ili zdravlje nekoj (nepoznatoj) osobi u populaciji, ovisno o perspektivi istraživanja. Opća populacija kao heterogena skupina bez puno specifičnog znanja, a često i iskustva sa zdravstvenim uslugama, nerijetko može bolje i dosljednije odrediti stvarnu spremnost za plaćanje u odnosu na pacijente ili kreatore

politika (Jansen i sur., 2000; Steigenberger i sur., 2022; Gandjour, 2018). Osim u zdravstvu (Steigenberger i sur., 2022; Yong i sur., 2022; McDougall i sur., 2020), metoda spremnosti za plaćanje primjenjuje se u različitim područjima kao što su: okoliš (Veronesi i sur., 2014; Foster i sur., 1997; Georgiou i sur., 1998; Han i sur., 2011; Istamto, Houthuijs i Lebert, 2014; Sanchez i sur., 2018; Rousseau, Franck i De Jaeger, 2020; Brouwer, Brander i Beukering, 2008; Vicente, Marques i Reis, 2021), promet (Ainy i sur., 2014; Constantinos, 2014; Daziano, Sarrias i Leard, 2017; Amador, Gonzales i de Dios Ortuzar, 2005; Merkert i Beck, 2017; Eboli i Mazzulla, 2008), kultura i kulturna dobra (Báez i sur., 2012; Vetotto, Meleddu i Vannini, 2022; Johnson i sur., 2012; Yung i Chan, 2015; Tohmo, 2004; Andrade i sur., 2021; Hanzen, 1997), tehnološke inovacije (Saphores i sur., 2007; Kasilingam i Krishna, 2022), održiva proizvodnja (Schäufele i Hamm, 2017; Ozanne i Vlosky, 1997; Royne, Levy i Martinez, 2011; Hu, Geertman i Hooimeijer, 2013; Ha-Brookshire i Norum, 2011), organska proizvodnja (Kai i sur., 2013; Sriwaranun i sur., 2015; Gil, Garcia, Sanchez, 2000; Katt i Meixner, 2020).

Spremnost za plaćanje za zdravstvenu korist može se odrediti postavljanjem pitanja ispitanicima na sljedeći način: „Koliko biste bili maksimalno spremni platiti za novi lijek za rak?” (Whitehead i Haab, 2013). Postoje različite metode kojima se mogu prikupljati vrijednosni stavovi o spremnosti na plaćanje, a one mogu uključivati skale plaćanja, otvoreno pitanje, *single-bounded* i *double-bounded dichotomous choice* i *multiple bounded discrete choice* (Kouakou i Poder, 2021; Chien, Huang i Shaw, 2004; Steigenberger i sur., 2022). Kod skala plaćanja ispitanici biraju jedan od ponuđenih iznosa, dok kod otvorenog pitanja sami upisuju vrijednosti koje dodjeljuju predmetu vrednovanja (Garza i Wyrwich, 2003). *Single-bounded dichotomous choice* metoda predstavlja situaciju u kojoj se ispitanicima ponudi jedan konkretan iznos i pita ih se jesu li spremni platiti taj iznos za opisani proizvod ili uslugu (Chien, Huang i Shaw, 2004). Njihovi su odgovori ograničeni na „da” ili „ne”, a nakon što odgovore, ne nude im se dodatne opcije. Ova metoda, iako jednostavna, otežava istraživačima uvid u stvarnu spremnost za plaćanje jer ne pruža mogućnost istraživanja različitih vrijednosti. *Double-bounded dichotomous choice* metoda, s druge strane, pruža ispitanicima više opcija. U prvom se koraku ispitanicima predstavlja vrijednost nekog dobra ili usluge, a nakon toga ih se pita jesu li spremni platiti navedeni iznos. Ako je odgovor „da”, u drugom koraku im se ponudi veći iznos od prethodnog, a ako je odgovor „ne” ponudi im se niži iznos i ponovno se postavlja da / ne pitanje (Rajamoorthy i sur., 2023). Za razliku od *double-bounded dichotomous choice* metode koja pruža raspon vrijednosti koji sadrži stvarnu spremnost za plaćanje, *multiple bounded discrete choice* metoda ima za cilj utvrditi specifičnu cijenu koju su ispitanici spremni platiti za određeno dobro ili uslugu. Postupak je sličan kao kod *double-bounded dichotomous choice* metode, ali u ovom slučaju ispitanici biraju između ponuđenih opcija sve dok ne postanu indiferentni. Ova metoda omogućuje

istraživačima dobivanje preciznih informacija o vrijednosti koju su ispitanici spremni platiti za određeni proizvod ili uslugu (Vossler i sur., 2004).

Pri dizajniranju istraživanja koje se temelji na metodi uvjetovanog vrednovanja potrebno je donijeti odluku o tome čije se preferencije istražuju, o količini pozadinskih informacija u hipotetskim scenarijima, o primjeni spremnosti na plaćanje ili spremnosti za prihvaćanjem, o marginalnoj ili apsolutnoj procjeni spremnosti za plaćanjem, o načinu na koji će ispitanici izraziti spremnost na plaćanje (Bridges, 2003, str. 219-220; Klingemann, Kim i Füller, 2018), što je detaljnije objašnjeno u nastavku.

Spremnost na plaćanje može se rabiti za dobivanje vrijednosti od pacijenta za različite načine liječenja ili od društva kako bi se pomoglo u postavljanju prioriteta među skupinama pacijenata. Odluka o tome istražuju li se individualne ili društvene preferencije, odnosno odluka o primijenjenoj perspektivi ispitanika u hipotetskom scenariju, ovisi o cilju istraživanja. Pri istraživanju spremnosti na plaćanje moguće je primijeniti tri perspektive ispitanika: individualnu, društvenu ili društveno-individualnu perspektivu (Weinstein, Torrance i McGuire, 2009). Smatra se da je društveno-individualna perspektiva najrelevantnija u procjeni WTP-a javno financiranih zdravstvenih sustava jer ne izostavlja važne pojmove poput pravednosti, solidarnosti i altruizma, kao što je to slučaj kod individualne perspektive, niti zanemaruje vrijednost koja se odnosi na samog ispitanika, kao što je to slučaj kod društvene perspektive (Bobinac i sur., 2013). Što se tiče količine informacija koje ispitanici dobivaju u hipotetskim scenarijima, predetaljne informacije mogu dovesti do različitih tumačenja, što bi moglo utjecati na rezultate (Ajzen, Brown i Rosenthal, 1996). Vjerojatnosti nastupanja događaja mogu biti izražene u individualnim ili populacijskim terminima. Općenito se rizici izraženi u populacijskom terminu smatraju boljima u odnosu na individualne jer ih pojedinci bolje razumiju (Bridges, 2003). Postoje dva načina na koja se može mjeriti društvena spremnost za plaćanje – izravno i neizravno (Carson, 2000). Izravni način uključuje ispitivanje pojedinaca o količini novca kojeg su se spremni odreći kako bi poboljšali kvalitetu života ili smanjili rizik od smrti. S druge se strane neizravnim načinom procjenjuje iznos koji je pojedinac spreman platiti na temelju svog ponašanja, a odnosi se na studije koje istražuju odnos plaće i rizika na radnome mjestu (Hammitt i sur., 2000; Fisher i sur., 1989; Johannesson, 1996). Apsolutna procjena spremnosti za plaćanje mjeri ukupnu vrijednost intervencija za ispitanika, dok marginalna procjena mjeri razlike u vrijednostima između intervencija (Bridges, 2003).

Kako bi se povećala pouzdanost WTP procjena, Arrow i sur. (1993) iznijeli su sljedeće preporuke: uporaba vjerojatnosti u uzorku, osobnih ili telefonskih intervjuja, mjerenje spremnosti na plaćanje umjesto spremnosti za prihvaćanje, prethodno testiranje upitnika, postavljanje pitanja o spremnosti na plaćanje u obliku hipotetskih referenduma u kojima se

ispitanicima navodi koliko bi morali platiti u obliku povećanih poreza; ako bi mjera bila usvojena, pružanje opcije „suzdržan” uz „da” i „ne” opcije na referendumu, razdvajanja spremnosti za plaćanje prema različitim karakteristikama ispitanika kao što su prihod, interes i stavovi, te podsjećanje ispitanika na njihov stvarni dohodak pri razmatranju njihove spremnosti na plaćanje.

U ovom radu hipotetski scenariji dizajnirani su primjenom metode uvjetovana vrednovanja, što se detaljnije prikazuje u dijelu 4.3. i 4.4. Prilikom kreiranja QALY i EoL-VOLY scenarija primijenjena je društveno-individualna perspektiva. Ova perspektiva odražava uvjete financiranja zdravstvene skrbi u stvarnom svijetu, gdje svi sudjeluju u sustavu zdravstvene skrbi, ali nisu sigurni kad će ili hoće li uopće trebati određenu zdravstvenu uslugu (Dolan i Olsen, 2002; Tsuchiya i Watson, 2017).

Nova zdravstvena tehnologija u istraživanju financira se izvan javnozdravstvenog proračuna, novim porezom koji se ukida nakon dvanaest mjeseci. Osim poreza, mehanizam financiranja za novu zdravstvenu tehnologiju mogle bi biti donacije ili jednokratne naknade za korisnike (Poder i He, 2016). Donacije predstavljaju dobrovoljan prilog organizacijama ili pojedincima, pri čemu se ne očekuju koristi u zamjenu, dok jednokratne naknade predstavljaju novčani iznos koji korisnici plaćaju kao kompenzaciju za neko dobro ili uslugu. Arrow i sur. (1993) te Kahneman i Knetsch (1992) istaknuli su da ljudi često doniraju novac ili resurse zbog osobnog zadovoljstva, poznatog kao *Warm-glow giving*. Međutim, primjenjivost ovog koncepta na financiranje javnih dobara oporezivanjem ograničena je. Da bi ljudi bili skloniji prihvatiti takav oblik javnog financiranja, moraju prepoznati korist od plaćanja većih poreza, odnosno moraju osjetiti da će njihove veće porezne obveze rezultirati poboljšanjem nekog javnog dobra (Carson, 2000). Zbog toga se u istraživanju ispitanike pitalo što ih motivira na plaćanje dodatnog poreza za novi lijek tijekom jedne godine.

Uz socioekonomske i demografske karakteristike ispitanika, prema smjernicama NOAA panela (Arrow i sur., 1993), istraživali su se i stavovi ispitanika o ulaganju financijskih resursa u zdravstveni sustav. Na temelju karakteristika ispitanika i njihovih stavova nastoji se razumjeti kako emocionalni i psihološki čimbenici utječu na odlučivanje o financiranju javnih programa (Spash, 2000), odnosno u slučaju ovog istraživanja novih lijekova.

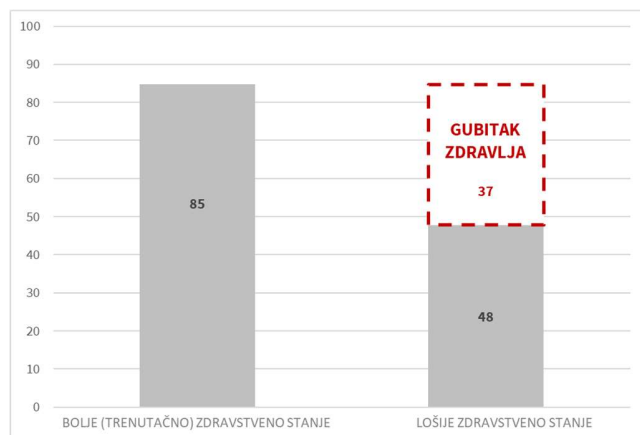
4.3. Dizajn scenarija za ispitivanje spremnosti na plaćanje QALY jedinice

Dizajn primijenjen u procjeni WTP per QALY-ja u Nizozemskoj (Bobinac i sur. 2010, 2012, 2013, 2014) repliciran je u hrvatskom okruženju. Na temelju 42 zdravstvena stanja koja su se prethodno koristila za određivanje EQ-5D-3L tarife za UK (Kind i sur., 1996) i Nizozemsku (Lamers i sur., 2006) generirano je 29 hipotetskih scenarija. Pri procjeni WTP

per QALY vrijednosti ispitanici su nasumično odgovorili na jedan ili dva od 29 scenarija uvjetovanog vrednovanja, poštujući ravnotežu scenarija. U svakom scenariju grafički je prikazana kvaliteta života u dvama zdravstvenim stanjima. Razlika između boljeg i lošijeg zdravstvenog stanja predstavlja hipotetski QALY dobitak uz konstantno trajanje od jedne godine. Bolje zdravstveno stanje uvijek je prikazano na lijevoj strani grafikona. U nastavku je prikazan primjer scenarija WTP per QALY-ja. Prije rješavanja hipotetskih WTP per QALY scenarija ispitanici su dobili upute za njihovo rješavanje (Prilog 4).

Primjer scenarija WTP per QALY-ja za ispitanike

Pretpostavite da se u ovom trenutku cjelokupno hrvatsko stanovništvo nalazi u boljem (trenutačnom) zdravstvenom stanju (uključujući i Vas osobno). Zbog pojave nove vrste bolesti tijekom sljedećeg tjedna polovina stanovništva u Hrvatskoj (rizična skupina) riskira prelazak iz boljeg u lošije zdravstveno stanje, kako je opisano na sljedećem grafikonu.



Procjenjuje se kako prelazak iz boljeg u lošije zdravstveno stanje može zadesiti 2 osobe na 100 stanovnika, što znači da će se 40 000 osoba u rizičnoj skupini razboljeti od nove vrste bolesti. Molimo Vas, pretpostavite da i Vi pripadate rizičnoj skupini. Druga polovina stanovništva (osobe koje sigurno neće oboljeti) ni po čemu se ne razlikuje od osoba u rizičnoj skupini (npr. po dobi, spolu, načinu života itd.). Prelazak u lošije zdravstveno stanje može se u potpunosti izbjeći ako sve osobe iz rizične skupine preventivno uzmu novi siguran lijek. Ako ne uzmete novi lijek i obolite, provest ćete godinu dana u lošijem zdravstvenom stanju, nakon čega ćete se vratiti u trenutačno zdravstveno stanje.

Pretpostavite da zdravstvo nema dovoljno novca da plati ovaj lijek te se u Hrvatskoj zato uvodi novi porez koji će plaćati sve osobe starije od 18 godina (bez obzira pripadaju li rizičnoj skupini), jednom mjesečno tijekom 12 mjeseci. Porez se nakon toga ukida. Na skali označite najviši porez koji biste (ne biste) sigurno plaćali svaki mjesec u idućih godinu dana radi izbjegavanja prelaska iz boljeg u lošije zdravstveno stanje. Ne zaboravite da će taj iznos plaćati sve osobe u Hrvatskoj starije od 18 godina.

Uzmite u obzir visinu ukupnoga mjesečnog dohotka svoga kućanstva!

0	2	4	6	8	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	65	85	105	160	210	320	530	1050	
kn	kn	kn	kn	kn	kn	kn	kn	kn	kn	kn	kn	kn	kn	kn	kn	kn	kn	kn	kn	kn	kn	kn	kn

U prethodnim odgovorima naveli ste da biste svaki mjesec u idućih godinu dana sigurno platili x kuna, dok y kuna sigurno ne biste platili. Navedite u nastavku iznos poreza (u rasponu od y do x kuna) koji biste sigurno plaćali svaki mjesec u idućih godinu dana radi izbjegavanja prelaska iz boljeg u lošije zdravstveno stanje. Ne zaboravite da će taj iznos plaćati sve osobe u Hrvatskoj starije od 18 godina.

Uzmite u obzir visinu ukupnog mjesečnog dohotka Vašeg kućanstva!

Spremnost na plaćanje QALY dobitka navedenog u scenariju ispitana je pomoću skale plaćanja i otvorenog pitanja. Ispitanici su mogli odabrati maksimalni iznos koji su spremni plaćati svaki mjesec u sljedećih 12 mjeseci da bi izbjegli pogoršanje zdravlja (PaySc-1), kao i maksimalni iznos koji sigurno ne bi plaćali (PaySc-2). U otvorenom pitanju (WTP-OE) koje je uslijedilo ispitanici su upisali mjesečni iznos koji bi sigurno platili unutar raspona prethodno odabranih skala plaćanja (PaySc-1 i PaySc-2).

Vrijednosti na skali plaćanja niže su u odnosu na vrijednosti rabljene u istraživanjima Bobinac i sur. (2010, 2012, 2013 i 2014) zbog nižih prihoda ispitanika i nižih izravnih i neizravnih zdravstvenih izdataka u Hrvatskoj u odnosu na Nizozemsku. U odnosu na nizozemsku mjesečnu premiju zdravstvenog osiguranja, čije se vrijednosti u prosjeku kreću od 120 do 130 € (Statista, 2023), u Hrvatskoj mjesečna premija dopunskog zdravstvenog osiguranja iznosi 9,30 € (Dopunsko zdravstveno osiguranje, n.d.). S obzirom malu vjerojatnost da bi gornje vrijednosti skale plaćanja bile odabrane od hrvatskog stanovništva, vrijednosti na skali plaćanja kreću se od 0 do 140 € (odnosno od 0 do 1050 kn).

Pri izradi scenarija u obzir su uzeti sljedeći kriteriji distributivne pravednosti – težina bolesti i dob pacijenta. Težina bolesti izražena je proporcionalnim manjkom. Kako bi se testiralo razlikuju li se preferencije stanovništva ovisno o karakteristikama pacijenata primatelja lijeka, ponovljeno je 5 od 29 scenarija (scenariji 7, 8, 13, 17 i 20) (Tablica 7). U tim scenarijima naglašeno je da su rizična skupina osobe starije od 67 godina (umirovljenici) ili osobe mlađe od 14 godina (djeca). U sljedećoj tablici prikazan je dizajn WTP per QALY scenarija.

Tablica 7: Dizajn WTP per QALY scenarija

Scenarij	Zdravstveno stanje 1	Zdravstveno stanje 2	Dobivena kvaliteta života	Rizik (%)	Dob pacijenata
1	22222	11131	0,203	10	Dobno neutralni scenariji
2	33323	33232	0,017	50	
3	12111	21312	0,369	2	
4	21312	22323	0,369	2	
5	12111	22323	0,738	2	
6	32211	21232	0,246	4	
7	11112	22121	0,080	10	
8	11122	22122	0,118	10	
9	21323	22233	0,300	4	
10	22331	21133	0,186	4	
11	21111	12121	0,132	50	
12	23232	32232	0,055	50	
13	11312	11113	0,144	10	
14	11211	12311	0,341	2	
15	12311	32311	0,161	10	
16	11211	32311	0,502	2	
17	21111	12211	0,078	50	
18	32313	32331	0,004	50	
19	11211	22211	0,118	4	
20	23313	11133	0,084	50	
21	11121	22112	0,156	10	
22	12223	13332	0,137	10	
23	11211	11312	0,383	2	
24	11312	11332	0,329	4	
25	11211	11332	0,712	2	
26	21222	33321	0,412	2	
27	22222	13311	0,083	50	
28	11112	22112	0,118	4	
29	33212	32223	0,217	4	
30	21111	12211	0,078	50	
31	11112	22121	0,080	10	
32	11122	22122	0,118	10	
33	11312	11113	0,144	10	
34	23313	11133	0,084	50	
35	21111	12211	0,078	50	
36	11112	22121	0,080	10	
37	11122	22122	0,118	10	
38	11312	11113	0,144	10	
39	23333	11133	0,084	50	

Izvor: izrada autora prema Ribarić, Velić i Bobinac (2024)

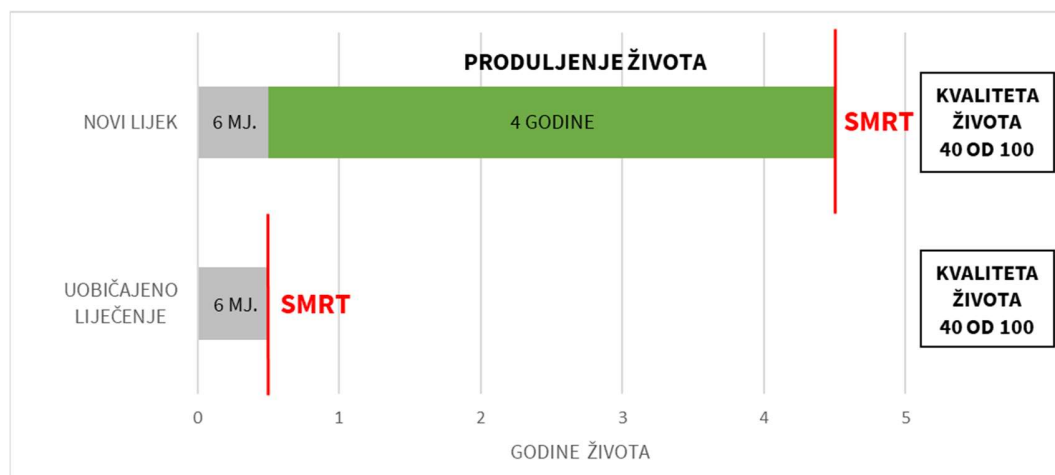
4.4. Dizajn scenarija za ispitivanje spremnosti na plaćanje EoL-VOLY jedinice

Procijenjeni EoL-VOLY odnosi se na WTP per LYG u pacijenata koji su suočeni sa stopostotnim rizikom od smrti i koji su blizu točke umiranja; pacijent će umrijeti, ali pitanje je koliko će dugo živjeti u tome zdravstvenom stanju. U scenarijima se ispitivao WTP za povećanje trajanja života uz određenu kvalitetu života. Ispitanici su nasumično riješili jedan ili dva od ukupno 31 kreiranog hipotetskog scenarija. U nastavku je prikazan primjer EoL-VOLY scenarija. Prije rješavanja EoL-VOLY scenarija ispitanici su dobili upute za njihovo rješavanje (Prilog 5).

Primjer scenarija WTP per EoL-VOLY za ispitanike

Zamislite neku osobu koja se tijekom ovog tjedna uputila na medicinski pregled zbog pojave određenih zdravstvenih problema. Nakon završenih pretraga liječnik joj priopćuje da boluje od TEŠKE BOLESTI (uznapredovali oblik karcinoma) i da uz UOBIČAJENO LIJEČENJE može živjeti još 6 mjeseci. Pretpostavite da se to u Hrvatskoj godišnje dogodi u 1000 pacijenata (3 osobe na 10 000 stanovnika), među kojima možete biti i Vi.

Međutim, osim uobičajena liječenja, postoji i novi lijek koji oboljelim osobama može produžiti život za dodatne 4 godine (ukupno 4 i pol godina), uz zadržavanje kvalitete života na istoj razini, kako je prikazano na donjem grafikonu. Nakon toga nastupa smrt.



Pretpostavite da zdravstvo nema dovoljno novca platiti ovaj lijek te se u Hrvatskoj zato uvodi novi porez koji će plaćati sve osobe starije od 18 godina (bez obzira na to pripadaju li rizičnoj skupini), jednom mjesečno tijekom 12 mjeseci. Porez se nakon toga ukida.

Na skali označite najviši porez koji biste (ne biste) sigurno plaćali svaki mjesec u idućih godinu dana, u svrhu produljenja života. Ne zaboravite da će taj iznos plaćati sve osobe u Hrvatskoj starije od 18 godina.

Uzmite u obzir visinu ukupnoga mjesečnog dohotka svoga kućanstva!

0	1	3	5	7	10	13	15	17	20	23	25	30	35	40	45	50	60	70	80	100	300	
kn	kn	kn	kn	kn	kn	kn	kn	kn	kn	kn	kn	kn	kn	kn	kn	kn	kn	kn	kn	kn	kn	kn

U prethodnim odgovorima naveli ste da biste svaki mjesec u idućih godinu dana sigurno platili x kuna, dok y kuna sigurno ne biste platili. Navedite u nastavku iznos poreza (u rasponu od y do x kuna) kojeg biste sigurno plaćali svaki mjesec u idućih godinu dana, u svrhu produljenja života. Ne zaboravite da će taj iznos plaćati sve osobe u Hrvatskoj starije od 18 godina.

Uzmite u obzir visinu ukupnoga mjesečnog dohotka svoga kućanstva!

U svakom je scenariju prikazana duljina života u slučaju standardnog liječenja i u slučaju novog liječenja. Ispitanicima se navodi da, uza standardno liječenje, nepoznata skupina pacijenata trenutačno ima još 6 mjeseci života, nakon čega nastupa smrt. Scenariji su se razlikovali s obzirom na veličinu grupe pacijenata, dodatne godine života ostvarene zbog novog lijeka, kvalitetu života i vrstu bolesti. Veličina grupe pacijenata u scenarijima određena je na 1000 i 14 000 pacijenata. Veličina grupe pacijenata razlikovala se da bi održavala rijetkost stanja koje se procjenjuje. Prema definiciji Europske unije (n.d.) bolest se smatra rijetkom kad pogađa manje od 1 na 2000 građana. U slučaju Hrvatske to bi značilo više od 2000 pacijenata. Kako bi se dodatno naglasio aspekt „rijetkosti” bolesti, u scenarijima koji se odnose na rijetku bolest veličina grupe određena je na 1000 pacijenata. U 2019. godini ukupan broj novih dijagnosticiranih zloćudnih bolesti (bez raka kože), prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo (2021), iznosio je 25.325. Budući da je u hipotetskim scenarijima uzeta veličina grupe pacijenata koja označava polovicu potencijalnog broja oboljelih od rijetkih bolesti u Republici Hrvatskoj, veličina grupe pacijenata u slučaju oboljenja od raka određena je na 14 000 pacijenata. Ovisno o scenariju, primjenom nove terapije trajanje života moglo bi se produžiti za 2, 6, 12, 18 ili 48 mjeseci. Kvaliteta života kojom će pacijent živjeti do kraja života jednaka je u slučaju standardnog liječenja i novog liječenja. Ovisno o scenariju, kvaliteta života određena je na vrijednosti od 0,2, 0,4, 0,6 i 0,8. Vrste bolesti u pojedinom scenariju odnosile su se na rak, rijetku bolest i tešku bolest općenito.

Ispitanici su odabrali maksimalni iznos koji su spremni plaćati svaki mjesec u sljedećih 12 mjeseci kako bi se produljilo trajanje života na kraju života (PaySc-1), kao i maksimalni iznos koji sigurno ne bi plaćali (PaySc-2). U otvorenom pitanju (WTP-OE) ispitanici su upisali mjesečni iznos koji bi definitivno platili unutar raspona prethodno odabranih skala plaćanja (PaySc-1 i PaySc-2). Skala plaćanja kreće se od 0 do 40 € (odnosno od 0 do 300 kn).

Prilikom izrade scenarija u obzir su uzeta dva kriterija distributivne pravednosti – rak i rijetkost bolesti, odnosno istraživalo se postoje li preferencije ispitanika prema financiranju lijekova za pacijente s rijetkim bolestima i za pacijente oboljele od raka u usporedbi s drugim zdravstvenim stanjima na kraju života. U sljedećoj tablici prikazan je dizajn EoL-VOLY scenarija.

Tablica 8: Dizajn EoL-VOLY scenarija

Scenarij	Broj pacijenata	Kvaliteta života na skali od 0 do 1	Dodatni mjeseci života uz primjenu nove terapije	Ukupno očekivano trajanje života u mjesecima	LYG populacije	Rak	Rijetka bolest
1	1000	0,2	48	54	4000	Ne	Da
2	1000	0,2	48	54	4000	Ne	Da
3	1000	0,4	48	54	4000	Ne	Da
4	1000	0,6	48	54	4000	Ne	Da
5	1000	0,6	48	54	4000	Ne	Da
6	1000	0,2	48	54	4000	Da	Ne
7	1000	0,2	48	54	4000	Da	Ne
8	1000	0,4	48	54	4000	Da	Ne
9	1000	0,6	48	54	4000	Da	Ne
10	1000	0,6	48	54	4000	Da	Ne
11	14 000	0,2	2	8	2333	Ne	Ne
12	14 000	0,2	6	12	7000	Ne	Ne
13	14 000	0,2	12	18	14 000	Ne	Ne
14	14 000	0,6	6	12	7000	Ne	Ne
15	14 000	0,6	12	18	14 000	Ne	Ne
16	14 000	0,2	2	8	2333	Da	Ne
17	14 000	0,2	6	12	7000	Da	Ne
18	14 000	0,2	12	18	14 000	Da	Ne
19	14 000	0,2	18	24	21 000	Da	Ne
20	14 000	0,4	2	8	2333	Da	Ne
21	14 000	0,4	6	12	7000	Da	Ne
22	14 000	0,4	12	18	14 000	Da	Ne
23	14 000	0,4	18	24	21 000	Da	Ne
23	14 000	0,6	2	8	2333	Da	Ne
25	14 000	0,6	6	12	7000	Da	Ne
26	14 000	0,6	12	18	14 000	Da	Ne
27	14 000	0,6	18	24	21 000	Da	Ne
28	14 000	0,8	2	8	2333	Da	Ne
29	14 000	0,8	6	12	7000	Da	Ne
30	14 000	0,8	12	18	14 000	Da	Ne
31	14 000	0,8	18	24	21 000	Da	Ne

Izvor: izrada autora prema Ribarić, Velić i Bobinac (2023)

4.5. Provedba pilot upitnika i finalnog upitnika

Upitnik sadrži pet dijelova: (1) u uvodu se informiralo ispitanike o svrsi istraživanja i trajanju upitnika, (2) socioekonomskih i demografskih karakteristika ispitanika i trenutnog samoprocijenjenoga zdravstvenog stanja ispitanika prikazanog na VAS skali i pomoću EQ-5D-3L deskriptivnog sustava, (3) uputa za rješavanje pitanja (Prilog 4 i 5), (4) spremnosti na plaćanje za dodatnu godinu života korigiranu za kvalitetu (WTP per QALY) i (5) spremnosti na plaćanje za dodatnu godinu života na kraju života (EoL-VOLY). Na kraju upitnika

ispitanici su imali priliku izraziti svoje mišljenje o samom upitniku kroz odgovore na skalama ocjenjivanja i otvorenim pitanjem.

Online upitnik proveden je od profesionalne agencije za uzorkovanje tržišta na reprezentativnom uzorku hrvatske populacije ($N = 1500$) u pogledu dobi (osobe starije od 18 godina), spola, razine obrazovanja i regionalne distribucije. Prije implementacije cjelovita upitnika provedeno je pilot-istraživanje na manjem uzorku ($N = 100$) kako bi se testirala jasnoća zadatka, raspon skale plaćanja i dizajn upitnika. Budući da pilot-istraživanjem nisu otkriveni problemi vezani uz jasnoću zadatka i dizajn upitnika, provedeno je finalno istraživanje. Svi ispitanici potpisali su informirani pristanak, dopuštajući da se njihovim anonimnim podacima koristi u istraživačke svrhe (što uključuje objavu i diseminaciju rezultata). Strogo se pridržavalo anonimnosti i svih pravila vezanih uz GDPR. Predviđeno vrijeme za ispunjavanje upitnika bilo je petnaestak minuta. Zbog toga prilikom prikupljanja podataka agencija nije uzimala u obzir upitnike čije je rješavanje bilo kraće od deset minuta. Ispitanicima nije ponuđena nikakva novčana naknada za sudjelovanje u anketi. Međutim, profesionalna agencija dodjeljuje bodove ispitanicima na temelju potpuno ispunjenih upitnika, pri čemu trajanje i kompleksnost upitnika utječu na broj bodova (IPSOS, n.d.). Dodjela bodova standardna je praksa agencije koja nije podložna promjeni ili utjecaju od naručitelja.

U slučaju da je bilo koji ispitanik odabrao 0 € kao svoj maksimalni WTP, od njega se tražio razlog zbog kojeg je odabrao taj iznos, odnosno provjeravalo se predstavlja li izražena nulta vrijednost WTP-a za dodatni porez za novi lijek protestni odgovor. Mogući razlozi zbog kojih ispitanici izražavaju nulti WTP su: ne žele plaćati dodatne poreze, nisu u mogućnosti plaćati dodatne poreze, postoje važniji razlozi koji zaslužuju prednost, spomenuti lijekovi nisu dovoljno učinkoviti, ostali razlozi i ne znaju. Odabir odgovora ne želim plaćati dodatne poreze predstavlja protestni odgovor. Poredak scenarija slučajan je kako bi se izbjegli mogući problemi vezani uz redoslijed (Bateman i Jones, 2003).

U sljedećim dijelovima (4.6 i 4.7.) prikazani su načini na temelju kojih su izračunate spremnosti na plaćanje za QALY i EoL-VOLY jedinice. Prikupljeni podaci opisani su i analizirani metodama deskriptivne i inferencijalne statistike te ekonometrijskim metodama.

Deskriptivna statistika uključuje različite tehnike i metode, poput mjere središnje tendencije, mjere rasipanja, grafičkih prikaza, tabličnih prikaza, deskriptivnih indeksa, korelacije i regresije između dviju ili više varijabli te frekvencijsku analizu (Cooksey, 2020). Za ispitivanje distribucije varijabli rabljene su grafičke metode – histogrami i kutijski dijagrami (engl. *box plots*). Varijable koje nisu normalno distribuirane su log transformirane. Spearmanov koeficijent korelacije rabi se za procjenu jačine i smjera veze između dvaju

rangiranih skupova podataka, odnosno njime se utvrđuje jesu li promjene u jednoj varijabli povezane s promjenama u drugoj varijabli (Spearman, 1904; Artusi, Verderio i Marubini, 2002).

Za provjeru hipoteza rabe se parametarski i neparametarski testovi. Parametarskim testovima pretpostavlja se da su podaci normalno distribuirani, da su varijance između grupa ili uzoraka iste i da se radi o kvantitativnim podacima (Bevans, 2023; Chin i Lee, 2008; Ranganathan, 2021). Parametarski testovi koji se rabe u ovoj analizi jesu t-test i regresijska analiza. T-testovi rabe se za provjeru hipoteza, usporedbu dviju grupa, analizu eksperimentalnih učinaka, kontrolu varijabli i smanjenje subjektivnosti (Nayak i Hazra, 2011).

Teorijska valjanost modela odnosi se na to koliko dobro teorijski model odražava stvarne ekonomske ili statističke odnose u stvarnom svijetu. Teorijskom valjanosti ocjenjuje se jesu li temeljne pretpostavke i struktura modela u skladu s teorijom (Maxwell, 1992). Ako je model teorijski valjan, onda pravilno odražava ekonomske i statističke odnose u istraživanu području i može se rabiti za donošenje zaključaka i predviđanja.

Neparametarskim testovima ne pretpostavlja se da su podaci normalno distribuirani, varijance između grupa ili uzoraka ne moraju biti iste i podaci mogu biti ordinarni ili kategorički (Hopkins, Dettori i Chapman, 2018). Neparametarski test koji se rabi u ovoj analizi jest Mann Whitney U test. Za analizu podataka rabljen je statistički softver Stata 14.

4.6. Analiza spremnosti na plaćanje QALY jedinice

Očekivani QALY dobitak (odnosno očekivani izbjegnuti QALY gubitak) procijenjen u svakom scenariju sastojao se od razlike u korisnosti dvaju zdravstvenih stanja (izračunatih na temelju EQ-5D-3L tarife) u kombinaciji s trajanjem bolesti (jedna godina) i vjerojatnosti pogoršanja zdravlja. Očekivani QALY dobitak izračunat je na sljedeći način:

$$(7) \text{ Očekivani QALY dobitak} = u(HS1) - u(HS2) * t * p$$

pri čemu $u(HS1)$ označava trenutačno zdravstveno stanje, $u(HS2)$ označava lošije zdravstveno stanje, t označava trajanje zdravstvenog stanja (trajanje bolesti), a p označava vjerojatnost pogoršanja zdravlja (rizik).

Ukupni očekivani QALY dobitak za cjelokupnu rizičnu populaciju (TEQ) izračunat je na sljedeći način:

$$(8) \text{ TEQ} = \text{očekivani QALY dobitak} * 2\,043\,922$$

pri čemu je očekivani QALY dobitak izračunat na temelju formule (5), a 2 043 922 označava polovinu hrvatskog stanovništva koja se nalazi u riziku prelaska iz boljeg u lošije zdravstveno stanje.

Teorija prospekta (engl. *Prospect utility theory*) koju su razvili psiholozi Kahneman i Tversky 1979. godine opisuje kako ljudi donose odluke kad su suočeni s neizvjesnošću i rizikom (Khan, 2022). Teorija govori kako ponašanja ljudi odstupaju od predviđanja klasičnih ekonomskih modela te da su pod utjecajem psiholoških čimbenika kao što je averzija prema gubitku. Za razliku od teorije očekivane korisnosti, koja pretpostavlja da su ljudi racionalni i donose odluke na temelju očekivanih ishoda, ova teorija sugerira da su ljudi pod utjecajem načina na koji su ishodi uobličeni i načina na koji im se predstavlja problem o kojem donose odluke (Kahneman i Tversky, 1979). Funkcija ponderiranja vjerojatnosti opisuje kako ljudi percipiraju i procjenjuju neizvjesne ishode. Funkcija preslikava objektivne vjerojatnosti u subjektivne vjerojatnosti (vjerojatnosti koje ljudi zapravo rabe pri donošenju odluka). Funkcija je obično nelinearna i S-oblika, što znači da ljudi precjenjuju male vjerojatnosti, a podcjenjuju ishode velikih vjerojatnosti, odnosno ljudi više vrednuju gubitke od ekvivalentnih dobitaka. Narušavanja pretpostavki teorije očekivane korisnosti posebno su prisutna u istraživanjima koja ispituju niske vjerojatnosti s visokim posljedicama (i obrnuto), što je slučaj i u ovom istraživanju. Ako se navedeno ne uzme u obzir, može doći do pristranih procjena spremnosti na plaćanje. Stoga se u sljedećem koraku potrebnom za izračun WTP per QALY-ja provodi korekcija vjerojatnosti. Vjerojatnost je ponderirana rabljenjem jednoparametarske funkcije ponderiranja vjerojatnosti Tverskyja i Kahnemana (1992) s procijenjenim parametrima gubitka zdravlja (Bleichrodt i Pinto Prades, 2000) kako bi se ispravio učinak nelinearne osjetljivosti na vjerojatnost i dobio:

$$(9) w(p) = \frac{p^Y}{[p^Y + (1-p)^Y]^{\frac{1}{Y}}}$$

gdje je $Y = 0,674$.

Uporabom TEQ-a izračunatog s $w(p)$, izračunata je prosječna vrijednost WTP per QALY-ja:

$$(10) \text{WTP per QALY} = \frac{(WTP_{OE}) * 12}{TEQw(p)} * 2\,980\,000$$

gdje WTP_{OE} predstavlja mjesečni WTP iz pitanja otvorenog tipa, 12 predstavlja broj mjeseci plaćanja, a 2 980 000 je procijenjeni broj stanovnika Hrvatske starijih od 18 godina.

Provjera teorijske valjanosti WTP procjena

Teorijska valjanost WTP-a ispitana je u log-linearnoj višestrukoj regresiji. Varijable koje nisu normalno distribuirane su log transformirane. Procjene WTP per QALY-ja testirane su parametarskim t-testovima za log-transformirani WTP i neparametarskim Mann-Whitneyjevim U-testovima za netransformirane podatke. Za provjeru teorijske valjanosti WTP-a kreirana su četiri modela.

Regresijski model 1 temelji se na modelu koji je rabljen u istraživanju Bobinac i sur. 2012 godine. Regresijskim modelom 1 testirala se korelacija između spremnosti na plaćanje, očekivanog QALY dobitka, dobi ispitanika i dohotka kućanstva:

$$(11) \log(WTP_i) = \beta_0 + \beta_1 \log(QALY_i) + \beta_2 dob_i + \beta_3 \log(doh_i) + u_i$$

pri čemu je $\log(WTP_i)$ zavisna varijabla, a predstavlja *i-tu* spremnost na plaćanje ispitanika iz otvorenog pitanja. $\log(QALY_i)$ nezavisna je varijabla, a predstavlja očekivani QALY dobitak iz scenarija. dob_i je također nezavisna varijabla, a predstavlja dob *i-tog* ispitanika. $\log(doh_i)$ nezavisna je varijabla, a predstavlja logaritmiranu vrijednost dohotka *i-tog* kućanstva. u_i predstavlja grešku. β_0 je konstanta, dok su β_1 , β_2 i β_3 parametri nezavisnih varijabli.

Regresijski modeli u prethodnim istraživanjima (npr. Bobinac i sur., 2010, 2013 i 2014; Lankarani i sur., 2018; Lim i sur., 2019; Lien i sur., 2009; Moradi i sur., 2019; Nimdet i Ngorsuraches, 2015; Pennington i sur., 2015), uključivali su različite sociodemografske i ekonomske karakteristike ispitanika. Nezavisne varijable koje su najčešće rabljene u tim regresijskim analizama uključene su u drugi regresijski model:

$$(12) \log(WTP_i) = \beta_0 + \beta_1 \log(QALY_i) + \beta_2 dob_i + \beta_3 \log(doh_i) + \beta_4 VAS_i + \beta_5 visoko_i + \beta_6 djeca_i + \beta_7 muško_i + \beta_8 brak_i + u_i$$

pri čemu je zavisna varijabla $\log(WTP_i)$, a nezavisne varijable $\log(QALY_i)$, dob_i , $\log(doh_i)$ jednake su kao u prvome modelu. VAS_i je nezavisna varijabla, a predstavlja samoprocijenjeno zdravstveno stanje *i-tog* ispitanika. $visoko_i$ je nezavisna binarna varijabla koja označava višu i visoku razinu obrazovanja ispitanika. $djeca_i$ je nezavisna binarna varijabla, a označava postojanje malodobne djece u kućanstvu. $muško_i$ je nezavisna binarna varijabla, a označava muške ispitanike. $brak_i$ je nezavisna binarna varijabla, a predstavlja ispitanike koji žive u bračnoj zajednici. u_i predstavlja grešku. β_0 je konstanta, dok su β_1 , β_2 , β_3 , β_4 , β_5 , β_6 , β_7 , i β_8 parametri nezavisnih varijabli.

U trećem regresijskome modelu, osim prethodno uključenih varijabli kojima se opisuju socioekonomske i demografske karakteristike ispitanika, dodana je binarna varijabla – vlasništvo nad obrtom ili samostalnom djelatnosti. Ova varijabla, prema saznanjima autorice, nije bila eksplicitno korištena u prethodnim studijama, iako je moguće da je bila implicitno uključena u varijablu zaposlenost koja je rabljena u prethodnim istraživanjima. Regresijskim modelom testira se hoće li ispitanici koji su dužni svaki mjesec obračunati i platiti doprinose za zdravstvo biti spremni platiti manje za zdravstveni dobitak. Ako QALY dobitak ostane značajan, to bi moglo značiti da su ispitanici koji već plaćaju doprinose financijski opterećeni postojećim troškovima zdravstvenog osiguranja i nemaju dovoljno sredstava za dodatna izdvajanja. S druge strane, ako QALY dobitak ne ostane značajan, to bi moglo značiti da ispitanici nisu zadovoljni trenutnim zdravstvenim sustavom, stoga nisu niti voljni izdvajati dodatna sredstva za njegovo financiranje.

$$(13) \log(WTP_i) = \beta_0 + \beta_1 \log(QALY_i) + \beta_2 dob_i + \beta_3 \log(doh_i) + \beta_4 VAS_i + \beta_5 visoko_i + \beta_6 djeca_i + \beta_7 muško_i + \beta_8 brak_i + \beta_9 VO_SD_i + u_i$$

pri čemu je zavisna varijabla $\log(WTP_i)$, a nezavisne varijable $\log(QALY_i)$, dob_i , $\log(doh_i)$, VAS_i , $visoko_i$, $djeca_i$, $muško_i$, $brak_i$ jednake su kao u drugome modelu. VO_SD_i je nezavisna binarna varijabla, koja predstavlja ispitanike koji su vlasnici obrta ili samostalne djelatnosti. u_i predstavlja grešku. β_0 je konstanta, dok su β_1 , β_2 , β_3 , β_4 , β_5 , β_6 , β_7 , β_8 i β_9 parametri nezavisnih varijabli.

U četvrtom regresijskome modelu, osim prethodno uključenih varijabli kojima se ispituje utjecaj socioekonomskih i demografskih karakteristika ispitanika na njihovu spremnost na plaćanje, dodana je i binarna varijabla – izdvajanja za zdravstvo su premala. Testiralo se hoće li ispitanici koji općenito smatraju da su izdvajanja za zdravstvo u Hrvatskoj preniska imati veću spremnost na plaćanje bez obzira na razinu ponuđena dobitka, što bi značilo da očekivani QALY dobitak nije značajan. Ako bi to bio slučaj, to bi značilo da su ispitanici iskorištavali veći WTP kao oblik referenduma za veća izdvajanja za zdravstvenu skrb neovisno o veličini ponuđena zdravstvenog dobitka. Prema saznanjima autorice ova nezavisna varijabla nije rabljena u prethodnim istraživanjima.

$$(14) \log(WTP_i) = \beta_0 + \beta_1 \log(QALY_i) + \beta_2 dob_i + \beta_3 \log(doh_i) + \beta_4 VAS_i + \beta_5 visoko_i + \beta_6 djeca_i + \beta_7 muško_i + \beta_8 brak_i + \beta_9 IPZS_i + u_i$$

pri čemu je zavisna varijabla $\log(WTP_i)$, a nezavisne varijable $\log(QALY_i)$, dob_i , $\log(doh_i)$, VAS_i , $visoko_i$, $djeca_i$, $muško_i$, $brak_i$ jednake su kao u drugom i trećemu modelu. $IPZS_i$ je nezavisna binarna varijabla, koja predstavlja ispitanike koji smatraju da su izdvajanja za

zdravstvo premala. u_i predstavlja grešku. β_0 je konstanta, dok su $\beta_1, \beta_2, \beta_3, \beta_4, \beta_5, \beta_6, \beta_7, \beta_8$ i β_9 parametri nezavisnih varijabli.

S obzirom na to da se proporcionalnim manjkom koristi kao jednim od kriterija distributivne pravednosti u ovom radu, u petom regresijskome modelu, umjesto varijable koja predstavlja dobivenu kvalitetu života, koristi se varijablom proporcionalnog manjka. Ostale socioekonomske i demografske karakteristike ispitanika ostaju iste kao u drugom regresijskome modelu.

$$(15) \log(WTP_i) = \beta_0 + \beta_1 \log(PS_i) + \beta_2 \text{dob}_i + \beta_3 \log(\text{doh}_i) + \beta_4 VAS_i + \beta_5 \text{visoko}_i + \beta_6 \text{djeca}_i + \beta_7 \text{muško}_i + \beta_8 \text{brak}_i + u_i$$

pri čemu je zavisna varijabla $\log(WTP_i)$, a nezavisne varijable $\text{dob}_i, \log(\text{doh}_i), VAS_i, \text{visoko}_i, \text{djeca}_i, \text{muško}_i, \text{brak}_i$ jednake su kao u drugom modelu. $\log(PS_i)$ nezavisna je varijabla, a predstavlja proporcionalni manjak iz scenarija izračunat na temelju formule 5. u_i predstavlja grešku. β_0 je konstanta, dok su $\beta_1, \beta_2, \beta_3, \beta_4, \beta_5, \beta_6, \beta_7,$ i β_8 parametri nezavisnih varijabli.

Očekivanja o kretanju nezavisnih varijabli u odnosu na zavisnu varijablu su sljedeća:

- s porastom kvalitete života (odnosno težine bolesti izražene kao proporcionalni manjak) pacijenta povećat će se spremnost na plaćanje ispitanika,
- s porastom dohotka kućanstva povećat će se spremnost na plaćanje ispitanika jer ispitanici s višom razinom dohotka kućanstva imaju veće financijske resurse i financijski su stabilniji u odnosu na ispitanike s nižim dohotkom kućanstva,
- s povećanjem dobi i razine obrazovanja ispitanika trebala bi se povećati i njihova spremnost na plaćanje jer se povećava svijest o važnosti očuvanja zdravlja,
- ispitanici u čijem kućanstvu žive malodobna djeca trebali bi imati veću spremnost na plaćanje,
- ispitanici koji smatraju da su izdvajanja za zdravstvo premala trebali bi imati veću spremnost na plaćanje,
- ispitanici koji žive u bračnoj zajednici trebali bi imati veću spremnost na plaćanje jer im je bitno zdravlje supružnika,
- ispitanici koji imaju vlastiti obrt ili obavljaju samostalnu djelatnost imat će manju spremnost na plaćanje s obzirom na to da su oni dužni svaki mjesec obračunati i platiti doprinose za zdravstveno osiguranje,
- ispitanici boljeg zdravstvenog stanja imat će veću spremnost na plaćanje.

4.7. Analiza spremnosti na plaćanje EoL-VOLY jedinice

Istraživao se WTP za povećanje očekivana životnog vijeka na određenoj razini kvalitete života na kraju života pacijenta (EoL-VOLY) (Tablica 8). Ovaj dobitak u preostalu očekivanome životnom vijeku predstavlja jednostavan „dodatak” vremenu preživljavanja na kraju života. Plaćanje za novi lijek stoga bi krivulju preživljavanja pojedinca pomaknulo prema van. Glavna je svrha lijeka produžiti život na kraju života, znajući da terapija ne liječi bolest, nego produljuje život za nekoliko tjedana, mjeseci ili godina.

Vrijednost EoL-VOLY izračunata je pomoću jednadžbe:

$$(16) EoL - VOLY = \frac{WTP(OE) * 2980\ 000 * 12}{(LYG\ populacije) / \frac{1}{(1+r)^n}}$$

gdje $WTP(OE)$ predstavlja mjesečni WTP iz pitanja otvorenog tipa, 2 980 000 je procijenjeni broj stanovnika Hrvatske starijih od 18 godina, a 12 predstavlja broj mjeseci plaćanja. R označava diskontni faktor koji se primjenjuje ako je trajanje života dulje od godine dana. Prema York Health Economics Consortium (2016), preporučena diskontna stopa za zdravstvene troškove i korisnosti iznosi 3,5 % te se zbog toga ista primjenjuje u izračunu EoL-VOLY vrijednosti.

Provjera teorijske valjanosti WTP procjena

Za provjeru teorijske valjanosti rezultata služilo se višestrukom log-linearnom regresijom te su kreirana ukupno četiri modela. Radi utvrđivanja distribucije podataka i identificiranja potencijalnih *outliera*, podaci o WTP-u pregledani su rabljenjem histograma i *box* grafikona. *Outlieri* su definirani kao podaci čije su vrijednosti iznad 200 % interkvartilnog raspona i nisu uključeni u analizu EoL-VOLY vrijednosti.

Prvim regresijskim modelom testirala se korelacija između spremnosti na plaćanje, kvalitete života, produljena trajanja života, dobi ispitanika, broja pacijenata i dohotka kućanstva:

$$(17) \log(WTP_i) = \beta_0 + \beta_1 QoL_i + \beta_2 QoL_i^2 + \beta_3 LYG_i * pacijent_i + \beta_4 \log(doh_i) + \beta_5 doh_i + u_i$$

pri čemu je $\log(WTP)_i$ zavisna varijabla i predstavlja *i-tu* spremnost na plaćanje ispitanika iz otvorenog pitanja. QoL_i je nezavisna varijabla, a predstavlja u scenariju navedenu kvalitetu života kojom pacijent živi. QoL_i^2 je također nezavisna varijabla, a predstavlja kvadriranu kvalitetu života kojom pacijent živi. $LYG_i * pacijent_i$ nezavisna je interakcijska varijabla, a označava produljeno trajanje života zbog tretmana pomnoženo s veličinom grupe pacijenata u scenariju. $\log(doh)_i$ nezavisna je varijabla, a predstavlja logaritmiranu vrijednost dohotka

i-tog kućanstva. dob_i je nezavisna varijabla, a predstavlja dob *i*-tog ispitanika. u_i predstavlja grešku. β_0 je konstanta, dok su $\beta_1, \beta_2, \beta_3, \beta_4$ i β_5 parametri nezavisnih varijabli.

Drugim regresijskim modelom testirala se korelacija između sociodemografskih i ekonomskih karakteristika ispitanika i spremnost na plaćanje:

$$(18) \log(WTP_i) = \beta_0 + \beta_1 QoL_i + \beta_2 QoL^2_i + \beta_3 LYG_i * pacijent_i + \beta_4 \log(doh_i) + \beta_5 dob_i + \beta_6 VAS_i + \beta_7 visoko_i + \beta_8 djeca_i + \beta_9 muško_i + \beta_{10} brak_i + u_i$$

pri čemu je zavisna varijabla $\log(WTP_i)$, a nezavisne varijable $QoL_i, QoL^2_i, LYG_i * pacijent_i, \log(doh_i)$ i dob_i jednake su kao u prvome modelu. VAS_i je nezavisna varijabla, a predstavlja samoprocijenjeno zdravstveno stanje *i*-tog ispitanika. $visoko_i$ je nezavisna binarna varijabla koja označava višu i visoku razinu obrazovanja ispitanika. $djeca_i$ je nezavisna binarna varijabla, a označava postojanje malodobne djece u kućanstvu. $muško_i$ je nezavisna binarna varijabla, a označava muške ispitanike. $brak_i$ je nezavisna binarna varijabla, a predstavlja ispitanike koji žive u bračnoj zajednici. u_i predstavlja grešku. β_0 je konstanta, dok su $\beta_1, \beta_2, \beta_3, \beta_4, \beta_5, \beta_6, \beta_7, \beta_8, \beta_9$ i β_{10} parametri nezavisnih varijabli.

U trećem regresijskome modelu, osim prethodno uključenih varijabli kojima se opisuju socioekonomske i demografske karakteristike ispitanika, dodana je binarna varijabla – vlasništvo nad obrtom ili samostalnom djelatnosti:

$$(19) \log(WTP_i) = \beta_0 + \beta_1 QoL_i + \beta_2 QoL^2_i + \beta_3 LYG_i * pacijent_i + \beta_4 \log(doh_i) + \beta_5 dob_i + \beta_6 VAS_i + \beta_7 visoko_i + \beta_8 djeca_i + \beta_9 muško_i + \beta_{10} brak_i + \beta_{11} VO_SD_i + u_i$$

pri čemu je zavisna varijabla $\log(WTP_i)$, a nezavisne varijable $QoL_i, QoL^2_i, LYG_i * pacijent_i, \log(doh_i), dob_i, VAS_i, visoko_i, djeca_i, muško_i$ i $brak_i$ jednake su kao u drugome modelu. VO_SD_i je nezavisna binarna varijabla, koja predstavlja ispitanike koji su vlasnici obrta ili samostalne djelatnosti. u_i predstavlja grešku. β_0 je konstanta, dok su $\beta_1, \beta_2, \beta_3, \beta_4, \beta_5, \beta_6, \beta_7, \beta_8, \beta_9, \beta_{10}$ i β_{11} parametri nezavisnih varijabli.

U četvrtom regresijskome modelu, osim prethodno uključenih varijabli kojima se opisuju socioekonomske i demografske karakteristike ispitanika, dodana je i binarna varijabla – izdvajanja za zdravstvo su premala:

$$(20) \log(WTP_i) = \beta_0 + \beta_1 QoL_i + \beta_2 QoL^2_i + \beta_3 LYG_i * pacijent_i + \beta_4 \log(doh_i) + \beta_5 dob_i + \beta_6 VAS_i + \beta_7 visoko_i + \beta_8 djeca_i + \beta_9 muško_i + \beta_{10} brak_i + \beta_{11} IPZS_i + u_i$$

pri čemu je zavisna varijabla $\log(WTP_i)$, a nezavisne varijable QoL_i , QoL^2_i , $LYGi$ *pacijenti, $\log(doh_i)$, dob_i , VAS_i , $visoko_i$, $djeca_i$, $muško_i$ i $brak_i$ jednake su kao u drugomu i trećemu modelu. $IPZS_i$ je nezavisna binarna varijabla, koja predstavlja ispitanike koji smatraju da su izdvajanja za zdravstvo premala. u_i predstavlja grešku. β_0 je konstanta, dok su β_1 , β_2 , β_3 , β_4 , β_5 , β_6 , β_7 , β_8 , β_9 , β_{10} i β_{11} parametri nezavisnih varijabli.

Očekuje se da će porast kvalitete života i duljine života na kraju života pomnožene s veličinom grupe pacijenata rezultirati većom spremnosti na plaćanje. Očekivanja o kretanjima preostalih varijabli jednaka su kao i kod regresijskih modela u dijelu 4.6.

5. REZULTATI MONETARNE VRIJEDNOSTI QALY i EoL-VOLY JEDINICE U REPUBLICI HRVATSKOJ

U ovom dijelu prikazane su sociodemografske i ekonomske karakteristike ispitanika te mišljenje ispitanika o provedenoj anketi. Izračunata je spremnost na plaćanje za QALY i EoL-VOLY jedinice u Republici Hrvatskoj. Prikazani su i rezultati regresijskih modela predstavljenih u dijelu 4.6 i 4.7.

5.1. Sociodemografske i ekonomske karakteristike ispitanika

U sljedećoj tablici prikazane su sociodemografske i ekonomske karakteristike ispitanika.

Tablica 9: Sociodemografske i ekonomske karakteristike ispitanika

Varijabla	Uzorak			Populacija RH
	Prosjek	Stand. greška	Stand. devijacija	
Spol				
Muško	48,13 %	1,32 %	49,98 %	48,2 %
Žensko	51,87 %	1,32 %	49,98 %	51,8 %
Dob	41,7	0,34	12,69	44,3
Razina obrazovanja				
Osnovna škola	1,48 %	0,32 %	12,09 %	6,5 %
Srednja stručna sprema	65,4 9%	1,26 %	47,56 %	63,9 %
Viša i visoka stručna sprema	32,96 %	1,24 %	47,02 %	29,1 %
Županija				
Zagrebačka	6,84 %	0,67 %	25,26 %	6,35 %
Krapinsko-zagorska	2,96 %	0,45 %	16,96 %	2,59 %
Sisačko-moslavačka	3,74 %	0,50 %	18,98 %	3,02 %
Karlovačka	2,96 %	0,45 %	16,97 %	2,44 %
Varaždinska	4,02 %	0,52 %	19,66 %	3,41 %
Koprivničko-križevačka	2,75 %	0,43 %	16,37 %	2,15 %
Bjelovarsko-bilogorska	3,11 %	0,46 %	17,35 %	2,17 %
Primorsko-goranska	8,26 %	0,73 %	27,53 %	5,88 %
Ličko-senjska	0,63 %	0,21 %	7,95 %	0,93 %
Virovitičko-podravska	1,97 %	0,36 %	13,92 %	1,50 %
Požeško-slavonska	1,27 %	0,29 %	11,20 %	1,36 %
Brodsko-posavska	2,47 %	0,41 %	15,52 %	2,77 %
Zadarska	2,32 %	0,40 %	15,09 %	3,40 %
Osječko-baranjska	9,10 %	0,76 %	28,77 %	5,55 %
Šibensko-kninska	2,54 %	0,41 %	15,74 %	2,11 %
Vukovarsko-srijemska	3,46 %	0,48 %	18,28 %	3,05 %
Splitsko-dalmatinska	10,79 %	0,82 %	31,05 %	8,97 %
Istarska	4,44 %	0,55 %	20,62 %	4,24 %
Dubrovačko-neretvanska	2,04 %	0,37 %	14,16 %	2,44 %
Međimurska	3,03 %	0,45 %	17,16 %	2,19 %
Grad Zagreb	21,24 %	1,08 %	21,24 %	16,25 %
Bračni status				
Neoženjen/neudana	33,59 %	1,13 %	47,24 %	
Oženjen/udana	57,72 %	1,31 %	49,41 %	

Razveden/razvedena	6,98 %	0,67 %	25,5 %
Udovac/udovica	1,69 %	0,34 %	12,91 %
Mlađi od 18 godina koji žive u kućanstvu			
Da	39,10 %	1,29 %	48,81 %
Prosječna veličina kućanstva	3,22 člana	0,32	1,188
Prosječni neto dohodak kućanstva	1512,69 €	18,77	706,17
Prosječni neto dohodak ispitanika	668,26 €	10,95	412,18
Prosječni broj malodobne djece u kućanstvu	1,53 djece	0,031	0,729
Samoprocijenjena dobrobit (sreća od 0 do 10)	6,61	0,057	2,17
Vizualna analogna skala (0 –100)	75,46	0,59	22,52
Samoprocijenjeno zdravstveno stanje EQ-5D-3L skala (0-1) UK VAS	0,82	0,005	0,179
Izdvajanja za zdravstvo su premala			
Uopće se ne slažem	12,84 %	0,89 %	33,47 %
Uglavnom se ne slažem	16,09 %	0,97 %	36,76 %
Niti se slažem niti se ne slažem	26,39 %	1,17 %	44,09 %
Uglavnom se slažem	30,06 %	1,21 %	45,86 %
U potpunosti se slažem	14,60 %	0,94 %	35,33 %
Iznos stope doprinosa na zdravstveno osiguranje (točno odgovoreno)	55,26 %	1,32 %	49,74 %
Iznos premije za dodatno zdravstveno osiguranje (točno odgovoreno)	93,58 %	0,65 %	24,52 %
Položaj na tržištu rada			
Nezaposlen	10,79 %	0,82 %	31,04 %
Učenik/student	11,01 %	0,83 %	31,31 %
Zaposlen u javnom sektoru	26,61 %	1,17 %	44,20 %
Zaposlen u privatnom sektoru	37,82 %	1,28 %	48,51 %
Vlasnik obrta ili samostalne djelatnosti	3,38 %	0,48 %	18,09 %
Poljoprivrednik	0,56 %	0,19 %	7,50 %
Umirovljenik	9,81 %	0,79 %	22,75 %

Izvor: izrada autora

Prema podacima iz Državnog zavoda za statistiku (2022 a, b, c), prikupljeni podaci reprezentativni su s obzirom na dob (stariji od 18 godina), spol, razinu obrazovanja i regionalnu rasprostranjenost. Na vizualnoj analognoj skali, samoprocijenjeno zdravstveno stanje ispitanika ocijenjeno je sa 75,46 od 100 bodova. Većina je ispitanika u braku i zaposleni su u privatnom sektoru. Prosječni neto mjesečni dohodak ispitanika iznosi 668,26 €, dok je prosječna veličina kućanstva je 3,2 člana. Većina ispitanika smatra se da su

izdvajanja za zdravstvo premala, a polovica ispitanika zna koliko iznose mjesečni doprinosi zdravstvom osiguranja.

Od 1500 ispitanika, njih 160 (oko 11 %) u odgovorima je na otvoreno pitanje iznijelo svoja dodatna mišljenja o upitniku. Od toga je 41 % ispitanika navelo da smatraju upitnik zanimljivim i jasnim te su podržali više sličnih upitnika. Međutim, oko 22 % ispitanika navelo je da im pojedini dijelovi upitnika nisu bili u potpunosti jasni. Osim toga, oko 14 % ispitanika smatra da je svrha upitnika uvođenje novog poreza. Unatoč tome, nijedan od tih ispitanika nije istovremeno izrazio nultu spremnost za plaćanje u skalama plaćanja i kod otvorenog pitanja. Pojedini ispitanici ukazali su na potrebu restrukturiranja zdravstvenog sustava Republike Hrvatske (oko 7 %), transparentnije financiranje javnog zdravstva (oko 2 %), dok je oko 14 % ispitanika iznijelo općenita mišljenja o zdravstvenom sustavu.

5.2. Monetarna vrijednost QALY jedinice

Svaki WTP scenarij riješen je oko 75 puta. Ukupno 105 ispitanika prijavilo je 0 € u jednom ili više scenarija, od čega 28 odgovora predstavlja protestne odgovore. Svi odgovori (protestni i neprotestni) uključeni su u izračun WTP-a (detaljnije objašnjenje u nastavku). Vrijednost prosječnog WTP_OE-a iznosi 16 € (medijan 9 €, stand. devijacija 22 €), WTP_PaySc1 11 € (medijan 7 €, stand. devijacija 18 €), WTP_PaySc2 65 € (medijan 28 € stand. devijacija 59 €) bili su statistički različiti ($p = 0,00$). Većina WTP_OE-a (80 %) bila je prilično dobro raspoređena i kretala se od 0 do 20 € mjesečno (Grafikon 11).

U sljedećoj tablici prikazane su prosječne i medijalne vrijednosti WTP per QALY-ja po scenariju i s obzirom na dob pacijenata primatelja lijeka. Scenariji kojima su se testirale preferencije stanovništva s obzirom na dob pacijenata primatelja lijeka nisu uključeni u izračun prosječne WTP per QALY vrijednosti.

Tablica 10: Prosječni WTP per QALY po scenariju i dobi pacijenata u €

Scenarij	Zdravstveno stanje 1	Zdravstveno stanje 2	Dobivena kvaliteta života	Rizik (%)	Broj opservacija	Prosječni WTP per QALY (medijan) u €	Dob pacijenata
1	22222	11131	0,203	10	74	6800 (4300)	Dobno neutralni scenariji
2	33323	33232	0,017	50	73	37 300 (21 400)	
3	12111	21312	0,369	2	75	9100 (5800)	
4	21312	22323	0,369	2	75	9000 (6700)	
5	12111	22323	0,738	2	75	5100 (3400)	
6	32211	21232	0,246	4	75	14 900 (8100)	
7	11112	22121	0,080	10	75	20 000 (10 100)	
8	11122	22122	0,118	10	76	15 800 (10 800)	
9	21323	22233	0,300	4	74	9000 (4600)	
10	22331	21133	0,186	4	76	14 100 (6200)	
11	21111	12121	0,132	50	75	7600 (4000)	
12	23232	32232	0,055	50	75	11 800 (7600)	
13	11312	11113	0,144	10	75	8300 (5600)	
14	11211	12311	0,341	2	75	9500 (5200)	
15	12311	32311	0,161	10	75	10 100 (5000)	
16	11211	32311	0,502	2	73	6200 (3900)	
17	21111	12211	0,078	50	74	79 300 (4700)	
18	32313	32331	0,004	50	75	151 100 (75 800)	
19	11211	22211	0,118	4	75	27 900 (14 700)	
20	23313	11133	0,084	50	72	7800 (4700)	
21	11121	22112	0,156	10	75	12 900 (6000)	
22	12223	13332	0,137	10	75	9500 (6900)	
23	11211	11312	0,383	2	73	7100	

						(4600)	
24	11312	11332	0,329	4	75	6900 (4200)	
25	11211	11332	0,712	2	73	5500 (3300)	
26	21222	33321	0,412	2	75	11 000 (4300)	
27	22222	13311	0,083	50	75	8100 (6300)	
28	11112	22112	0,118	4	74	22 600 (19 500)	
29	33212	32223	0,217	4	76	12 300 (5300)	
Prosječna vrijednost WTP per QALY-ja						17 000 (6300)	
30	21111	12211	0,078	50	74	7200 (4700)	Osobe starije od 67 godina
31	11112	22121	0,080	10	76	22 600 (8400)	
32	11122	22122	0,118	10	73	12 100 (8000)	
33	11312	11113	0,144	10	74	8500 (6400)	
34	23313	11133	0,084	50	72	7600 (4400)	
Prosječni WTP per QALY za starije osobe						11 700 (5900)	
35	21111	12211	0,078	50	74	7700 (5400)	Djeca mlada od 14 godina
36	11112	22121	0,080	10	76	24 000 (10 900)	
37	11122	22122	0,118	10	76	19 600 (11 900)	
38	11312	11113	0,144	10	75	10 500 (6500)	
39	23333	11133	0,084	50	75	7400 (4400)	
Prosječna vrijednost WTP per QALY-ja za djecu						13 900 (6800)	

Izvor: izrada autora

Prosječni procijenjeni WTP per QALY u dobno neutralnim scenarijima iznosi 17 000 € (medijan 6300 €). Omjer između WTP per QALY-ja i hrvatskog BDP-a po stanovniku iznosi 1,15. WTP per QALY u dobno neutralnoj rizičnoj skupini (11 900 €) bio je gotovo jednak WTP per QALY u rizičnoj skupini starijih osoba (11 700 €, medijan 5900 €), ali niži za 16 % od WTP per QALY-ja procijenjenoga u djece (13 900 €, medijan 6800 €). To znači da su ispitanici pridavali relativno veću vrijednost dobicima postignutim kod djece. Uz istu razinu rizika, vrijednosti WTP per QALY-ja bile su veće za zdravstvena stanja čija je dobivena

kvaliteta života bila niža. Primjerice, u slučaju razine rizika od 10 %, WTP per QALY za dobivenu kvalitetu života od 0,203 iznosio je 6800 €, dok je u slučaju dobivene kvalitete života od 0,080 njegova vrijednost bila 20 000 €.

U sljedećoj tablici prikazane su procijenjene WTP per QALY vrijednosti iz skala plaćanja i otvorenog pitanja.

Tablica 11: WTP per QALY vrijednosti: OE (s i bez protestnih odgovora), PaySc-1 i PaySc-2 u €

	OE*	OE**	OE stariji *	OE djeca *	PaySc -1 *	PaySc -1 stariji *	PaySc -1 djeca *	PaySc- 2*	PaySc -2 stariji *	PaySc -2 djeca *	OE**	BDP po stanovniku (godišnja prosj. plaća prije poreza) u 2021. godini	WTP per QALY / BDP po stanovniku	WTP per QALY / godišnja prosj. plaća prije poreza	Djeca / Odrasli ****	Stariji / Odrasli ****
Prosjek	17 000	17 000	11 700	13 900	12 100	7800	9600	69 800	51 900	52 200	11 900	14 720 (14 474)	1,15	1,17	1,16	0,98
Medijan	6300	6500	5900	6800	4300	3700	5100	26 800	29 800	26 800	6500					
Stand. devijacija	49 000	50 000	20 300	21 700	38 800	15 800	16 500	162 600	51 900	53 300	18 000					
Napomena: * WTP per QALY svi odgovori, ** WTP per QALY bez protestnih odgovora, *** WTP per QALY scenariji koji se ponavljaju - 7, 8, 13, 17 i 20, **** pod pojmom odrasli podrazumijeva se rizično neutralna skupina pacijenta																

Izvor: izrada autora

U uzorku je na otvoreno pitanje samo 3,37 % ispitanika izrazilo je spremnost za plaćanje u vrijednosti od 0 €. Prosječne vrijednosti WTP per QALY-ja ne razlikuju se, neovisno o tome jesu li uključeni protestni odgovori ili ne (17 000 €). Za osobe starije od 67 godina, prosječna vrijednost WTP per QALY-ja s uključenim protestnim odgovorima iznosi 11 700 €, dok je bez njih prosječna vrijednost 11 900 €. Prosječna vrijednost WTP per QALY-ja za djecu ostaje nepromijenjena bez obzira na to jesu li uključeni protestni odgovori. Osim što se može usporediti s BDP-om po stanovniku, vrijednost WTP per QALY-ja mogla bi se usporediti i s godišnjom prosječnom plaćom (iz Tablice 6 vidljivo je da Slovačka primjenjuje prag troškovne učinkovitosti izračunat na temelju prosječne plaće) kako bi se dobila ideja o financijskim kapacitetima države ili pojedinaca (Bilinski i sur., 2017). Omjer WTP per QALY-ja u odnosu na BDP po stanovniku iznosi 1,15, dok omjer WTP per QALY-ja u odnosu na godišnju prosječnu plaću prije poreza iznosi 1,17. Relativno veća vrijednost WTP per QALY-ja postignuta je u djece (16 %) u odnosu na rizično neutralnu skupinu pacijenata, što je utvrđeno i u istraživanju Fischer i sur. (2023). Kad su u pitanju osobe starije od 67 godina, ispitanici su izrazili za 2 % manju spremnost na plaćanje u odnosu na rizično neutralnu skupinu pacijenata.

Istraživana je motivacija ispitanika kako bi se otkrili potencijalni efekti *Warm-glow giving-a*, kako je opisano u dijelu 4.2. U nastavku su prikazane prosječne vrijednosti WTP per QALY, imajući na umu motiviranost ispitanika za plaćanje poreza.

Tablica 12: Prosječna i medijalna vrijednost WTP per QALY-ja u € – motivacija za plaćanje dodatnog poreza

Motivacija	Prosječni WTP per QALY (medijan)	WTP per QALY – stariji (medijan)	WTP per QALY – djeca (medijan)
Donacije u dobrotvorne svrhe	14 500 (6400)	9200 (5500)	12 000 (5400)
Pozitivni rezultati koji proizlaze iz zdravlja	19 300 (6700)	15 600 (9300)	14 800 (6300)
Koristi liječenja vrijedne su iznosa koji sam spreman platiti	18 200 (7200)	12 500 (8000)	12 300 (5600)
Empatija	18 100 (6300)	10 200 (5100)	14 400 (6200)
Bolujem/bolovao sam od karcinoma	8500 (8300)	/	/
Član obitelji boluje / bolovao je od karcinoma	24 400 (6300)	18 600 (9300)	21 000 (11 700)
Prijatelj i/ili poznanik boluje od karcinoma	26 600 (7700)	/	10 600 (9200)
Napomena: / znači da nema opservacija			

Izvor: izrada autora

Ispitanici koji su izrazili spremnost na plaćanje poreza tijekom jedne godine kako bi podržali pozitivne rezultate zdravstvenog sustava i koji smatraju da su koristi liječenja vrijedne plaćanja ne pokazuju karakteristike povezane s fenomenom *warm-glow giving*. Ostale motivacije navedene u istraživanju smatraju se dijelom *warm-glow givinga* fenomena. Prosječna vrijednost WTP per QALY-ja u ispitanika koji su spremni plaćati porez zbog koristi koje proizlaze iz liječenja, pozitivnih rezultata koji proizlaze iz zdravstva te empatije prema bolesnicima približno jednake su. Međutim, prosječna vrijednost WTP per QALY-ja u slučaju kad su ispitanici pobliže upoznati s karcinomom (nevezano radi li se o njima samima, članovima obitelji ili prijateljima) znatno se razlikuje u odnosu na prosječne WTP per QALY vrijednosti koje nisu povezane s fenomenom *warm-glow givinga*. Može se zaključiti da su odluke ispitanika motivirane koristima koje novi lijek donosi, a ne samo emocionalnim ili psihološkim čimbenicima. Pri izračunu vrijednosti WTP per QALY-ja motivacija ispitanika suštinski nije presudna jer se naglasak stavlja na korisnost koja proizlazi iz same intervencije (Carson, Flores i Meade, 2000).

U scenarijima se pretpostavljalo da ispitanici više vrednuju gubitke od ekvivalentnih dobitaka te su zbog toga vrijednosti WTP per QALY-ja korigirane Tversky i Khanemanovom funkcijom vjerojatnosti (objašnjeno u dijelu 4.6). Bez ove korekcije, procjene spremnosti za plaćanje bile bi pristrane i precijenjene, što je vidljivo iz Tablice 13.

Tablica 13: Usporedba prosječnoga korigiranog i nekorigiranog WTP per QALY-ja u €

Scenariji	WTP per QALY nekorigirani	WTP per QALY korigirani
Dobno neutralni scenariji		
Prosjek	29 000	17 000
Medijan	12 800	6300
Stand. devijacija	56 500	49 000
Osobe starije od 67 godina		
Prosjek	17 700	11 700
Medijan	8100	5900
Stand. devijacija	34 800	20 300
Djeca mlađa od 14 godina		
Prosjek	21 500	14 900
Medijan	9700	6800
Stand. devijacija	37 500	21 700

Izvor: izrada autora

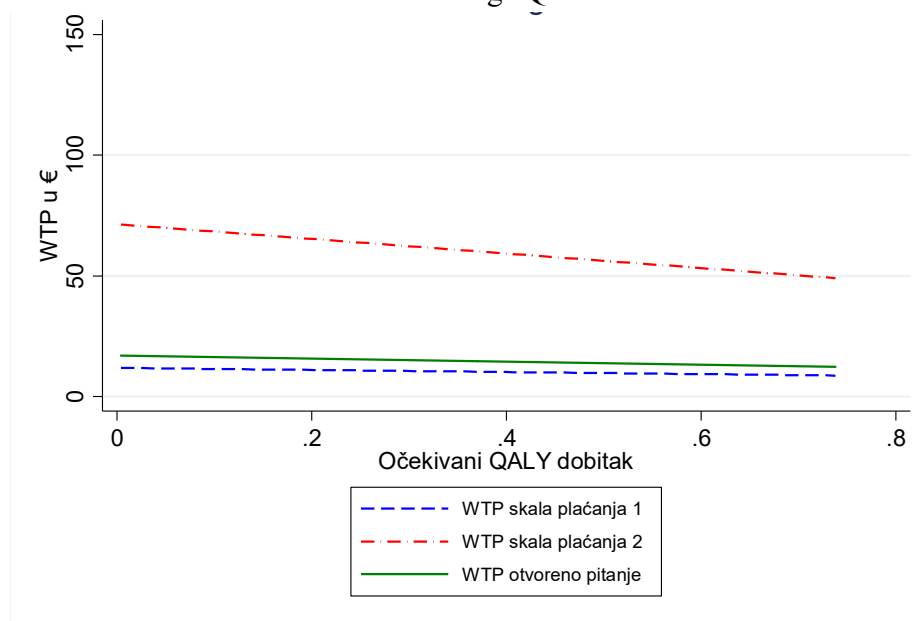
Vrijednost nekorigiranoga WTP per QALY-ja veća je oko 70 % od vrijednosti korigiranoga WTP per QALY-ja u slučaju dobno neutralnih scenarija. Kada se radi o WTP per QALY-ju za osobe starije od 67 godina, njegova nekorigirana vrijednost veća je za otprilike 50 % u odnosu na vrijednost korigiranoga WTP per QALY-ja, dok je u slučaju djece njegova vrijednost veća za otprilike 40 %. Primjerice, u slučaju scenarija 16 (Tablica 7 i 10) kod kojeg

je dobivena kvaliteta života 0,502, a vjerojatnost nastanka opisane situacije 2 %, nekorigirani WTP per QALY za otprilike je 230 % veći u odnosu na korigirani.

5.2.1. Testiranje teorijske valjanosti WTP procjene

Osjetljivost skale plaćanja testirana je ispitivanjem WTP procjena (PaySc-1, PaySc-2 i WTP-OE) na veličinu očekivanoga QALY dobitka (Grafikon 11).

Grafikon 11: Odnos između očekivanoga QALY dobitka i WTP



Izvor: izrada autora

Premda se očekivalo da će WTP kontinuirano rasti s rasti porastom QALY dobitka (veća razina kvalitete života veća spremnost za plaćanje), na temelju prikupljenih podataka pokazalo se da su ispitanici spremni više platiti za niže razine QALY dobitka. Potencijalni razlog za ovaj paradoks može proizlaziti iz toga da ispitanici imaju više empatije prema osobama s težim zdravstvenim stanjima (nižom kvalitetom života). Potrebna je dodatna analiza kako bi se bolje razumjelo koji faktori, osim samog QALY dobitka, utječu na WTP ispitanika.

Prije provođenja regresijskih analiza proveden je Spearmanov koeficijent korelacije. Ovaj je koeficijent neparametarska alternativa Pearsonovu koeficijentu korelacije i rabi se za podatke koji pokazuju krivolinijske ili monotone odnose, kao i ordinalne podatke (Rebekić i sur., 2015; Artusi, Verderio i Marubini, 2002). Spearmanov koeficijent korelacije pokazuje da postoji umjerena veza između bračnog statusa i dobi. Prema Akoglu (2018), smatra se da je

veza umjerena ako je vrijednost koeficijenata između 0,4 i -0,4. Između koeficijenata ostalih varijabli postoji slaba veza (Prilog 6). U sljedećoj tablici prikazani su rezultati regresijskih modela specificiranih u dijelu 4.6.

Tablica 14: Regresijski modeli QALY (log WTP_OE zavisna varijabla)

Varijabla	Model 1		Model 2		Model 3		Model 4		Model 5	
	Koef. (stand. greška)	p vrijed.	Koef. (stand. greška)	p vrijed.	Koef. (stand. greška)	p vrijed.	Koef. (stand. greška)	p vrijed.	Koef. (stand. greška)	p vrijed.
Log(QALY)	0,08 (0,04)	0,03	0,07 (0,04)	0,02	0,08 (0,04)	0,02	0,08 (0,37)	0,02		
Dob	0,01 (0,00)	0,00	0,01 (0,00)	0,00	0,01 (0,00)	0,00	0,01 (0,00)	0,00	0,01 (0,00)	0,00
Log(dohodak kućanstva)	0,27 (0,05)	0,00	0,24 (0,06)	0,00	0,24 (0,06)	0,00	0,24 (0,06)	0,00	0,24 (0,06)	0,00
Zdravstveno stanje (VAS)			0,00 (0,00)	0,00	0,00 (0,00)	0,00	0,00 (0,00)	0,00	0,00 (0,00)	0,00
Razina obrazovanja – viša i visoka			0,14 (0,06)	0,01	0,15 (0,06)	0,01	0,14 (0,06)	0,02	0,15 (0,06)	0,01
Malodobna djeca (da)			-0,56 (0,06)	0,36	-0,05 (0,06)	0,43	-0,06 (0,06)	0,35	-0,05 (0,06)	0,35
Spol (muško)			-0,09 (0,05)	0,11	-0,09 (0,06)	0,12	-0,70 (0,05)	0,20	-0,09 (0,05)	0,12
Bračni status – udana / oženjen			0,02 (0,07)	0,81	0,01 (0,07)	0,88	0,01 (0,07)	0,83	0,01 (0,07)	0,82
Vlasnik obrta ili samostalne djelatnosti					-0,30 (0,15)	0,046				
Izdvajanja za zdravstvo su premala (4 i 5)							0,19 (0,05)	0,00		
Log(PS)									0,04 (0,02)	0,09
Cons	-0,40 (0,53)	0,45	-0,33 (0,55)	0,55	-0,4 (0,55)	0,472	-0,61 (0,55)	0,271	-0,77 (0,52)	0,14
Adj. R2	0,024		0,035		0,033		0,036		0,031	
N	2059		2059		2059		2059		2059	

Izvor: izrada autora

Rezultati prvoga regresijskog modela ukazuju na statistički značajne veze između dobivene kvalitete života, dobi ispitanika i dohotka kućanstva s WTP_OE-om. Povećanjem dobivene kvalitete života spremnost na plaćanje povećava se za 0,08 %. Sa svakom dodatnom godinom života ispitanika spremnost na plaćanja povećava se za 0,01 %. Povećanjem dohotka kućanstva, povećava se i spremnost na plaćanje za 0,27 %. Varijable u prvome modelu kreću se u skladu s očekivanjima.

Rezultati drugoga regresijskog modela ukazuju na statistički značajne veze između razine obrazovanja ispitanika, samoprocijenjena zdravstvenog stanja ispitanika s WTP_OE-om. Ispitanici koji su završili višu i visoku razinu obrazovanja imaju (0,14 %) veću spremnost na plaćanje u odnosu na ispitanike s nižim razinama obrazovanja. P-vrijednost od 0,00 ukazuje na visoku statističku značajnost između samoprocijenjena zdravstvenog stanja ispitanika i WTP_OE-a, dakle vjerojatnost da je odnos između ovih dviju varijabli rezultat slučajnosti vrlo je niska, odnosno zdraviji ljudi imaju veću spremnost na plaćanje. Rezultati regresijskog modela pokazali su da kućanstva u kojima žive malodobna djeca, spol i bračni status ispitanika nemaju statistički značajan utjecaj na spremnost na plaćanje. Dobivena kvaliteta života, dob ispitanika i dohodak kućanstva ostali su statistički značajni. Varijabla malodobna djeca ne kreće se u skladu s očekivanjima, dok za varijablu spol nije bilo očekivanja. Preostale varijable kreću se u skladu s očekivanjima.

Rezultati trećega regresijskog modela pokazuju da postoji negativna i statistički značajna veza između vlasništva nad obrtom ili samostalnom djelatnošću i WTP_OE-om, pri čemu su dobivena kvaliteta života, dob ispitanika, razina obrazovanja, dohodak kućanstva i samoprocijenjeno zdravstveno stanje ispitanika ostali statistički značajni. Ispitanici koji su vlasnici obrta ili samostalne djelatnosti imaju (0,30 %) manju spremnost na plaćanje u odnosu na ispitanike koji su zaposleni u javnim ili privatnim poduzećima / organizacijama. Kao i kod drugog modela, varijabla malodobna djeca nije u skladu s očekivanjima, a za varijablu spol nije bilo očekivanja. Preostale varijable kreću se u skladu s očekivanjima.

Rezultati četvrtoga regresijskog modela pokazuju da je percepcija potrebe za povećanjem izdvajanja za zdravstvo pozitivno povezana sa spremnosti na plaćanje. Ispitanici čija je percepcija da su izdvajanja za zdravstvo premala imaju (0,19 %) veću spremnost na plaćanje u odnosu na druge ispitanike. Dobivena kvaliteta života, dob ispitanika, dohodak kućanstva, samoprocijenjeno zdravstveno stanje ispitanika i razina obrazovanja ostali su statistički značajni. Kao i kod drugog i trećeg modela, varijabla malodobna djeca ne kreće se u skladu s očekivanjima. Preostale varijable u četvrtome modelu kreću se u skladu s očekivanjima.

U petom regresijskome modelu istražen je utjecaj težine bolesti, izražene kao proporcionalni manjak, na spremnost na plaćanje. Rezultati modela pokazuju da se spremnost na plaćanje povećava kako proporcionalni manjak raste. Drugim riječima, svako povećanje proporcionalnog manjka za 1 % rezultira povećanjem spremnosti na plaćanje od 0,04 % ($p = 0,09$) uz statističku značajnost na razini od 10 %. Razina obrazovanja, samoprocijenjeno zdravstveno stanje ispitanika, dohodak kućanstva i dob ispitanika ostali su statistički značajni. Budući da proporcionalni manjak uključuje smanjenje zdravlja u svakom scenariju, nije moguće istovremeno u regresijskoj analizi razmotriti i veličinu QALY dobitka. Kao i kod prethodnih modela, varijabla malodobna djeca ne kreće se u skladu s očekivanjima. Preostale varijable kreću se u skladu s očekivanjima.

5.2.2. Monetarna vrijednost QALY jedinice ovisno o kriterijima distributivne pravednosti

Kriteriji distributivne pravednosti primijenjeni u hipotetskim scenarijima obuhvaćaju težinu bolesti i dob pacijenata. Težina bolesti čest je kriterij kojim se koristi u empirijskim istraživanjima (Tablica 3) i prilikom provođenja ekonomskih evaluacija lijekova (Tablica 6). Dob je kriterij kojim se, u odnosu na težinu bolesti, rjeđe koristi u empirijskim istraživanjima (Tablica 3). Dob se ne navodi eksplicitno kao kriterij distributivne pravednosti prilikom provedbe ekonomskih evaluacija lijekova (Tablica 6). Međutim, osim kriterija težine bolesti, u ekonomskim evaluacijama lijekova može se koristiti i drugim kriterijima pravednosti. Dob pacijenata može se smatrati jednim od dodatnih kriterija pravednosti.

Iz Tablice 10 vidljivo je da su ispitanici veće monetarne vrijednosti pridavali težim zdravstvenim stanjima. Na primjer, uz rizik od 10 %, WTP per QALY za dobivenu kvalitetu života od 0,203 iznosio je 6800 €, dok je u slučaju dobivene kvalitete života od 0,080 njegova vrijednost bila 20 000 €. Također, primjećuje se da su ispitanici dodijelili veće WTP per QALY vrijednosti u slučaju kad su rizičnu skupinu činila djeca (13 900 €) u usporedbi s dobno neutralnom skupinom (11 900 €) i osobama starijima od 67 godina (11 200 €). Konkretno, primjećuje se da su ispitanici zdravstvenim stanjima kod djece dodijelili 16 % veće vrijednosti u odnosu na dobno neutralnu skupinu. Ovi rezultati sugeriraju da ispitanici različito vrednuju zdravstvena stanja ovisno o težini bolesti i dobi pacijenta primatelja lijeka. U ovom je istraživanju težina zdravstvenog stanja pacijenta prikazana pomoću proporcionalnog manjka, koji je izračunat na temelju formule 5. U Tablici 14 prikazani su rezultati regresijske analize (Model 5), u kojoj je WTP-OE zavisna varijabla, a proporcionalni manjak nezavisna varijabla. Rezultati regresijske analize pokazuju da se s porastom proporcionalnog manjka za 1 % WTP-OE povećava za 0,04 %. Koeficijent od 0,04 % rabi se za konstruiranje diferenciranih pragova troškovne učinkovitosti.

5.2.3. Od monetarne vrijednosti QALY jedinice do praga troškovne učinkovitosti

Prosječni procijenjeni WTP per QALY u Hrvatskoj iznosi 17 000 €, što predstavlja omjer između WTP per QALY-ja i hrvatskog BDP-a po stanovniku od 1,15. WTP per QALY u dobno neutralnoj rizičnoj skupini (11 900 €) jednak je WTP per QALY-ju u rizičnoj skupini starijih osoba (11 700 €, medijan 5900 €), ali niži za 16 % od WTP per QALY-ja procijenjenoga u djece (13 900 €, medijan 6800 €). Uz istu razinu rizika, vrijednosti WTP per QALY-ja veće su za zdravstvena stanja čija je dobivena kvaliteta života bila niža. Kako donosioci odluka mogu rabiti procjene monetarne vrijednosti zdravstvene jedinice u raspravi o primjerenosti visini praga troškovne učinkovitosti?

Rezultati istraživanja monetarne vrijednosti QALY jedinice mogu se pretočiti u primjere diferenciranih pragova troškovne učinkovitosti, koje je moguće konstruirati kombiniranjem podataka o:

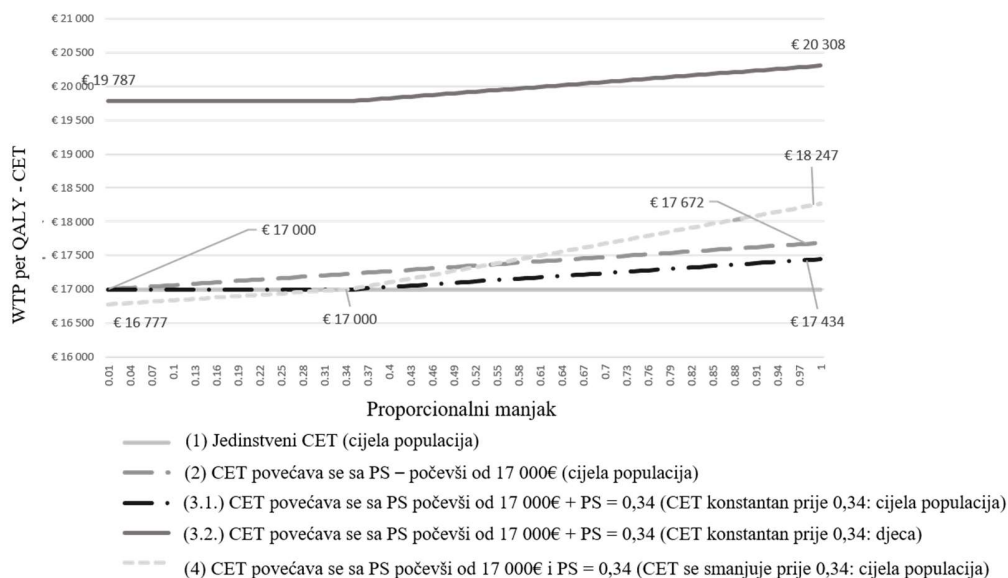
1. prosječnom WTP per QALY-ju,
2. jačini povezanosti između proporcionalnog manjka i WTP-a,
3. jačini povezanosti između dobi pacijenata primatelja lijeka i WTP-a.

Na temelju tih informacija konstruirana su četiri praga troškovne učinkovitosti (Grafikon 12):

1. jedinstveni prag troškovne učinkovitosti za cjelokupno stanovništvo (17 000 €),
2. prag troškovne učinkovitosti povećava se za 0,04 % za svaki 1 % povećanja proporcionalnog manjka (počevši od 17 000 €),
3. prag troškovne učinkovitosti povećava se za 0,04 % za svakih 1 % povećanja proporcionalnog manjka u djece (počevši od 19 700 €; 16 % težine primijenjeno na djecu),
4. prag troškovne učinkovitosti povećava se za 0,04 % za svaki porast od 1 % u proporcionalnome manjku kad je proporcionalni manjak manji od 0,074 i smanjuje istom stopom kad je proporcionalni manjak veći od 0,074 (0,074 je proizvoljno postavljena granica temeljena na prosječnoj razini proporcionalnog manjka u dizajnu).

Prema empirijskim nalazima, pragovi troškovne učinkovitosti mogu se kretati do 20 308 € za najteža stanja u djece ili se mogu smanjiti na 16 777 € za manje ozbiljna zdravstvena stanja. Budući da je koeficijent proporcionalnog manjka nizak, nagib pragova troškovne učinkovitosti, ovisnih o proporcionalnom manjku, nije strm.

Grafikon 12: Diferencirani pragovi troškovne učinkovitosti



Izvor: Ribarić, Velić i Bobinac (2024)

5.2.4. Usporedba rezultata između Republike Hrvatske i Nizozemske

Rezultati ovog istraživanja pokazuju da je WTP per QALY procijenjen iz društveno-individualne perspektive u Hrvatskoj 17 000 € (Tablica 10) što predstavlja omjer između WTP per QALY-ja i hrvatskog BDP-a po stanovniku od 1,15. Nizozemske procjene WTP per QALY-ja iz društveno-individualne perspektive ponderirane su istom Tversky i Khaneman funkcijom i iznosile su 59 600 € po QALY-ju (Bobinac i sur., 2013). Omjer WTP per QALY procjene i nizozemskog BDP-a po stanovniku (iz 2013. godine) (World Bank, 2023) iznosio je 1,43.

Ispitanici su dodjeljivali različite WTP per QALY vrijednosti ovisno o težini zdravstvenog stanja. Primjerice, uz isti rizik (10 %) ispitanici su dodijeli veće WTP per QALY vrijednosti u slučaju manje kvalitete života (20 000 € u odnosu na 6800 € za veću kvalitetu života) (Tablica 10). Omjeri WTP per QALY-ja i BDP-a po stanovniku iznosili su 1,36 u slučaju manje kvalitete života, odnosno 0,46 u slučaju veće kvalitete života. Dobiveni rezultati u skladu su s istraživanjem Bobinac i sur. (2012). U njihovu je slučaju omjer WTP per QALY-ja za veće poboljšanje kvalitete života i nizozemskog BDP-a po stanovniku iznosio je 0,52, dok je za manje poboljšanje kvalitete života iznosio 1,23 (Tablica 3).

Što se tiče dobi pacijenata primatelja lijeka, u Hrvatskoj su zdravstvena stanja u djece vrednovana za 16 % više u odnosu na dobno neutralnu skupinu (Tablica 10). Omjer WTP

per QALY-ja procijenjena u djece i hrvatskog BDP-a po stanovniku iznosio je 0,94, dok je kod dobno neutralne skupine njegov omjer bio 0,81. Hrvatske procjene razlikuju se u odnosu na procjene iz Nizozemske, gdje je omjer WTP per QALY-ja i BDP-a po stanovniku iznosio 4,24, dok je u slučaju dobno neutralne skupine bio viši (6,10) (Tablica 3).

Prema empirijskim procjenama, prag troškovne učinkovitosti za manje ozbiljna zdravstvena stanja mogao bi iznositi 16 777 €, što je oko 1,14 BDP-a po stanovniku, dok bi njegova vrijednost za teža zdravstvena stanja kod djece mogla iznositi 20 308 €, što je oko 1,38 BDP-a po stanovniku. Usporedba sa službenim pragovima troškovne učinkovitosti u Nizozemskoj (Tablica 6), koji variraju od 0,5 do 1,9 BDP-a po stanovniku, pokazuje da su prema empirijskim procjenama pragovi troškovne učinkovitosti u Republici Hrvatskoj približni stvarnim pragovima koji se primjenjuju u Nizozemskoj prilikom ocjenjivanja troškovne učinkovitosti novih zdravstvenih tehnologija.

5.3. Monetarna vrijednost EoL-VOLY jedinice

Svaki WTP scenarij riješen je u prosjeku oko 75 puta. Ukupno 84 ispitanika prijavilo je 0 € WTP u jednom ili više odgovora, od čega 17 odgovora predstavlja protestne odgovore. Svi odgovori (protestni i neprotestni) uključeni su u izračun WTP-a (detaljnije objašnjene u nastavku). Prosječni WTP_OE iznosi 13 € (medijan 9 €, stand. devijacija 12 €), WTP_PaySc1 10 € (medijan 7 €, stand. devijacija 11 €), WTP_PaySc2 27 € (medijan 40 € stand. devijacija 17 €) bili su statistički različiti ($p = 0,00$). U sljedećoj tablici prikazane su prosječne vrijednosti EoL-VOLY-ja prema vrsti bolesti (rak, rijetka bolest ili teška bolest) i veličini grupe pacijenata.

Tablica 15: Prosječni EoL-VOLY (zaokruženo na tisuću) u €

Scenarij	Broj pacijenata	Kvaliteta života na skali od 0 do 1	Dodatni mjeseci života uz primjenu nove terapije	Rak	Rijetka bolest	Broj opservacija	Prosječni EoL-VOLY (medijan) u €
1	1000	0,2	48	Ne	Da	65	90 000 (66 000)
2	1000	0,2	48	Ne	Da	66	
3	1000	0,4	48	Ne	Da	60	
4	1000	0,6	48	Ne	Da	64	
5	1000	0,6	48	Ne	Da	68	
6	1000	0,2	48	Da	Ne	65	99 000 (72 000)
7	1000	0,2	48	Da	Ne	66	
8	1000	0,4	48	Da	Ne	67	
9	1000	0,6	48	Da	Ne	64	
10	1000	0,6	48	Da	Ne	75	
11	14 000	0,2	2	Ne	Ne	76	57 000 (34 000)
12	14 000	0,2	6	Ne	Ne	75	
13	14 000	0,2	12	Ne	Ne	75	
14	14 000	0,6	6	Ne	Ne	74	
15	14 000	0,6	12	Ne	Ne	76	
16	14 000	0,2	2	Da	Ne	75	57 000 (34 000)
17	14 000	0,2	6	Da	Ne	75	
18	14 000	0,2	12	Da	Ne	75	
19	14 000	0,2	18	Da	Ne	74	
20	14 000	0,4	2	Da	Ne	75	
21	14 000	0,4	6	Da	Ne	75	
22	14 000	0,4	12	Da	Ne	65	
23	14 000	0,4	18	Da	Ne	66	
23	14 000	0,6	2	Da	Ne	67	
25	14 000	0,6	6	Da	Ne	63	
26	14 000	0,6	12	Da	Ne	73	
27	14 000	0,6	18	Da	Ne	65	
28	14 000	0,8	2	Da	Ne	75	
29	14 000	0,8	6	Da	Ne	74	
30	14 000	0,8	12	Da	Ne	75	
31	14 000	0,8	18	Da	Ne	75	

Izvor: Ribarić, Velić i Bobinac (2023)

Prosječni EoL-VOLY izračunat na temelju svih scenarija iznosi 67 000 € (medijan 40 000 €). U scenarijima u kojima je produljenje trajanja života iznosilo jednu godinu, prosječna vrijednost EoL-VOLY-ja iznosila je 33 000 € (medijan 22 000 €). U grupi od 1000 pacijenata, EoL-VOLY u pacijenata koji boluju od raka je 10 % veći u odnosu na pacijente koji boluju od rijetke bolesti. Međutim, njihova je razlika statistički nesignifikantna. Prosječna vrijednost EoL-VOLY-ja jednaka je u slučaju raka i teške bolesti u grupi od 14 000 pacijenata. Navedeni rezultati upućuju na to da ne postoje preferencije za liječenje raka u odnosu na druge teške bolesti, odnosno EoL-VOLY-ji ne ovisi o bolesti od koje pacijent

umire. Osim prosječne vrijednosti EoL-VOLY-ja, proučava se varira li vrijednost EoL-VOLY-ja ovisno o kvaliteti života u kojoj pacijent živi (Tablica 16).

Tablica 16: Prosječni EoL-VOLY s obzirom na kvalitetu života pacijenta (zaokruženo na tisuću) u €

Scenarij	Broj pacijenata	Kvaliteta života na skali od 0 do 1	Dodatni mjeseci života uz primjenu nove terapije	Rak	Rijetka bolest	Prosječni EoL-VOLY s obzirom na kvalitetu života pacijenta (medijan) u €
1	1000	0,2	48	Ne	Da	92 000
2	1000	0,2	48	Ne	Da	(66 000)
3	1000	0,4	48	Ne	Da	89 000 (70 000)
4	1000	0,6	48	Ne	Da	88 000
5	1000	0,6	48	Ne	Da	(66 000)
6	1000	0,2	48	Da	Ne	98 000
7	1000	0,2	48	Da	Ne	(66 000)
8	1000	0,4	48	Da	Ne	101 000 (79 000)
9	1000	0,6	48	Da	Ne	93 000
10	1000	0,6	48	Da	Ne	(73 000)
11	14 000	0,2	2	Ne	Ne	62 000
12	14 000	0,2	6	Ne	Ne	(34 000)
13	14 000	0,2	12	Ne	Ne	
14	14 000	0,6	6	Ne	Ne	50 000
15	14 000	0,6	12	Ne	Ne	(34 000)
16	14 000	0,2	2	Da	Ne	55 000
17	14 000	0,2	6	Da	Ne	(30 000)
18	14 000	0,2	12	Da	Ne	
19	14 000	0,2	18	Da	Ne	
20	14 000	0,4	2	Da	Ne	64 000
21	14 000	0,4	6	Da	Ne	(36 000)
22	14 000	0,4	12	Da	Ne	
23	14 000	0,4	18	Da	Ne	
23	14 000	0,6	2	Da	Ne	64 000
25	14 000	0,6	6	Da	Ne	(39 000)
26	14 000	0,6	12	Da	Ne	
27	14 000	0,6	18	Da	Ne	
28	14 000	0,8	2	Da	Ne	48 000
29	14 000	0,8	6	Da	Ne	(24 000)
30	14 000	0,8	12	Da	Ne	
31	14 000	0,8	18	Da	Ne	

Izvor: Ribarić, Velić i Bobinac (2023)

Prosječna vrijednost EoL-VOLY-ja s obzirom na kvalitetu života u kojoj pacijent živi ne razlikuje se značajno između pacijenata koji boluju od raka i pacijenata koji boluju od rijetke bolesti (u slučaju grupe od 1000 pacijenata). Unutar grupe od 14 000 pacijenata, u slučaju

kada pacijenti boluju od teške bolesti (scenariji od 11 do 15) vrijednosti EoL-VOLY-ja manja je za pacijente čija je kvaliteta života bolja, odnosno veza između EoL-VOLY-ja i kvalitete života negativna je u slučaju teške bolesti (za kvalitetu života od 0,2 vrijednosti EoL-VOLY-ja iznosi 62 000 €, dok je u slučaju kvalitete života od 0,6 vrijednost EoL-VOLY-ja 50 000 €). Unutar grupe od 14 000 pacijenata koji boluju od raka, vrijednosti EoL-VOLY-ja raste s porastom kvalitete života pacijenta do razine od 0,4. Vrijednosti EoL-VOLY-ja jednaka je u slučaju kvalitete života na razini od 0,4 i 0,6 (64 000 €). Međutim, vrijednost EoL-VOLY-ja smanjuje se kad je kvaliteta života na razini od 0,8 (48 000 €). Dakle, otkrivena je inverzalna U veza između EoL-VOLY-ja i kvalitete života pacijenata koji boluju od raka. Također se istražuje mijenja li se vrijednost EoL-VOLY-ja ovisno o dobivenim mjesecima života pacijenta (Tablica 17).

Tablica 17: Prosječni EoL-VOLY s obzirom na dodatne mjesece života pacijenta zbog primjene nove terapije (zaokruženo na tisuću) u €

Scenarij	Broj pacijenata	Kvaliteta života na skali od 0 do 1	Dodatni mjeseci života zbog primjene nove terapije	Rak	Rijetka bolest	Prosječni EoL-VOLY prema dodatnim mjesecima života pacijenta zbog primjene nove terapije (medijan) u €
11	14 000	0,2	2	Ne	Ne	111 000 (100 000)
12	14 000	0,2	6	Ne	Ne	53 000 (34 000)
13	14 000	0,2	12	Ne	Ne	27 000 (20 000)
14	14 000	0,6	6	Ne	Ne	67 000 (48 000)
15	14 000	0,6	12	Ne	Ne	33 000 (17 000)
16	14 000	0,2	2	Da	Ne	122 000 (100 000)
17	14 000	0,2	6	Da	Ne	55 000 (34 000)
18	14 000	0,2	12	Da	Ne	29 000 (22 000)
19	14 000	0,2	18	Da	Ne	21 000 (12 000)
20	14 000	0,4	2	Da	Ne	129 000 (120 000)
21	14 000	0,4	6	Da	Ne	72 000 (53 000)
22	14 000	0,4	12	Da	Ne	35 000 (25 000)
23	14 000	0,4	18	Da	Ne	26 000 (21 000)
23	14 000	0,6	2	Da	Ne	125 000 (100 000)
25	14 000	0,6	6	Da	Ne	71 000 (55 000)
26	14 000	0,6	12	Da	Ne	37 000 (24 000)
27	14 000	0,6	18	Da	Ne	28 000 (24 000)
28	14 000	0,8	2	Da	Ne	109 000 (100 000)
29	14 000	0,8	6	Da	Ne	49 000 (34 000)
30	14 000	0,8	12	Da	Ne	26 000 (17 000)
31	14 000	0,8	18	Da	Ne	17 000 (12 000)

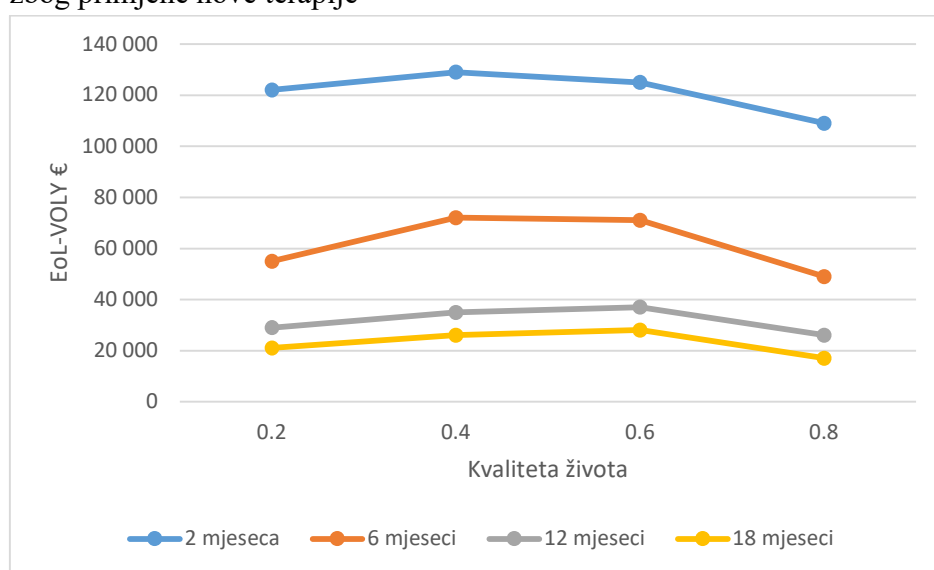
Izvor: Ribarić, Velić i Bobinac (2023)

U scenarijima od 1 do 10 dodatni mjeseci života ostvareni primjenom nove terapije isti su se zbog toga prosječni EoL-VOLY računa od 11. scenarija na dalje. Prosječni EoL-VOLY s obzirom na dodatne mjesece života ostvarene primjenom nove terapije u slučaju teške bolesti

smanjuje se s porastom duljine života; vrijednost EoL-VOLY-ja u slučaju produljenja života od dva mjeseca iznosi 111 000 €, dok je u slučaju produljenja života za 12 mjeseci njegova vrijednosti 27 000 €.

U skupini od 14 000 pacijenata koji boluju od raka otkrivena je inverzalna veza U oblika kod scenarija koji imaju jednako produljenje života uz različite razine kvalitete života (Grafikon 13).

Grafikon 13: Prosječni EoL-VOLY za rak s obzirom na dodatne mjesece života pacijenta zbog primjene nove terapije



Izvor: izrada autora prema Ribarić, Velić i Bobinac (2023)

Primjerice, vrijednost EoL-VOLY-ja uz produljenje života od 12 mjeseci na razini kvalitete od 0,2 iznosi 29 000 €, na razini kvalitete od 0,4 iznosi 35 000 €, na razini kvalitete od 0,6 iznosi 37 000 € i na razini kvalitete od 0,8 iznosi 26 000 €. Veće vrijednosti dodjeljivane su kraćim produljenjima života; za produljenje života od dva mjeseca prosječni EoL-VOLY iznosu 122 000 € (medijan 100 000 €), za produljenje života od šest mjeseci prosječni EoL-VOLY iznosi 62 000 € (medijan 43 000 €), za produljenje života od 12 mjeseci prosječni EoL-VOLY iznosi 32 000€ (medijan 24 000 €), dok je prosječna vrijednost za produljenje od 18 mjeseci 23 000 € (17 000 €). Navedeni rezultati ukazuju na preferencije ispitanika prema težini zdravstvenog stanja, odnosno ispitanici su bili više spremni platiti za osobe koje su bliže smrti. U sljedećoj tablici prikazane su prosječne EoL-VOLY vrijednosti iz skala plaćanja i otvorenog pitanja.

Tablica 18: EoL-VOLY vrijednosti: OE (sa i bez protestnih odgovora), PaySc-1 i PaySc-2 (zaokruženo na tisuću) u tisućama €

	OE *	OE **	OE rb*	OE tb*	OE rak 1*	OE rak 2*	Pay Sc- 1 *	Pay Sc- 1 rb*	Pay Sc- 1 tb*	Pay Sc-1 rak1 *	Pay Sc-1 rak2 *	Pay Sc- 2*	Pay Sc- 2 rb*	Pay Sc- 2 tb*	Pay Sc- 2 rak 1*	Pay Sc- 2 rak 2*	BDP po stan. (god. pros. plaća prije poreza) u 2021. godini	EoL- VOLY/ BDP po stan.	EoL- VOLY/ god. pros. plaća prije poreza	Rak/tb	Rb/tb
Prosjeck	69	70	90	57	58	99	50	63	43	43	68	194	262	149	157	286	15 (15)	4,69	4,78	1,23	1,70
Medijan	40	41	66	34	34	70	33	60	24	24	66	102	394	102	100	395					
Stand. devijacija	71	72	74	64	67	77	52	47	51	53	47	184	164	165	187	156					
Napomena: * EoL-VOLY svi odgovori, ** EoL-VOLY bez protestnih odgovora, rak 1 – grupa od 14 000 pacijenata, rak 2 – grupa od 1000 pacijenata, rb je oznaka za rijetku bolest, tb je oznaka je tešku bolest																					

Izvor: izrada autora

Kod otvorenog je pitanja samo 3,84 % ispitanika izrazilo spremnost na plaćanje od 0 €. Iako postoji razlika između vrijednosti EoL-VOLY-ja sa i bez protestnih odgovora, ta razlika nije statistički značajna ($p = 0,00$). Omjer EoL-VOLY-ja u odnosu na BDP po stanovniku iznosi 4,69, dok je omjer EoL-VOLY-ja u odnosu na prosječnu godišnju plaću prije oporezivanja 4,78. Veća vrijednost EoL-VOLY-ja postignuta je kod oboljenja od raka u usporedbi s teškim bolestima (23 %) i kod oboljenja od rijetkih bolesti u odnosu na teške bolesti općenito (70 %). Međutim, ne postoji statistički značajna razlika u prosječnoj spremnosti za plaćanje između različitih vrsta bolesti (p vrijednost EoL-VOLY-ja između raka i teške bolesti je 0,01, dok je između rijetke bolesti i teške bolesti p vrijednost 0,00), što sugerira da ispitanicima nije bitno od čega ljudi umiru.

Nadalje, kako bi se bolje razumjela motivacija ispitanika o njihovoj spremnosti za plaćanje novih lijekova na kraju života, kao i dijelu 5.2., izračunate su prosječne EoL-VOLY vrijednosti uzimajući u obzir motivaciju ispitanika za plaćanje poreza.

Tablica 19: Prosječna vrijednost EoL-VOLY u € - motivacija za plaćanjem dodatnog poreza

Motivacija	EoL-VOLY	EoL-VOLY (rak 1)	EoL-VOLY (tb)	EoL-VOLY (rak 2)	EoL-VOLY (rb)
Donacije u dobrotvorne svrhe	61 000 (34 000)	51 000 (27 000)	61 000 (34 000)	81 000 (66 000)	79 000 (66 000)
Pozitivni rezultati koji proizlaze iz zdravstva	86 000 (66 000)	73 000 (34 000)	87 000 (50 900)	108 000 (93 000)	103 000 (93 000)
Koristi liječenja vrijedne su iznosa koji sam spreman platiti	69 000 (48 000)	59 000 (36 000)	90 000 (68 000)	79 000 (73 000)	72 000 (66 000)
Empatija	67 000 (38 000)	51 000 (24 000)	84 000 (49 000)	87 000 (79 000)	90 000 (73 000)
Bolujem/bolovao sam od karcinoma	74 000 (66 000)	77 000 (51 000)	/	73 000 (73 000)	73 000 (73 000)
Član obitelji boluje/bolovao je od karcinoma	78 000 (53 000)	67 000 (43 000)	56 000 (38 000)	100 000 (89 000)	112 000 (86 000)
Prijatelj i/ili poznanik boluje od karcinoma	71 000 (47 000)	54 000 (41 000)	82 000 (51 000)	85 000 (66 000)	98 000 (66 000)
Napomena: / označava nema podataka, rak 1 – grupa od 14 000 pacijenata, rak 2 – grupa od 1000 pacijenata, rb je oznaka za rijetku bolest, tb je oznaka je tešku bolest					

Izvor: izrada autora

Prosječne vrijednosti EoL-VOLY-ja u ispitanika koji su spremni plaćati porez zbog koristi koje proizlaze iz liječenja i empatije prema bolesnicima približno su jednake. Međutim, prosječna vrijednost WTP per QALY-ja kada su ispitanici pobliže upoznati s karcinomom (nevezano radi li se o njima samima, članovima obitelji ili prijateljima) znatno se razlikuje u odnosu na prosječne WTP per QALY vrijednosti koje nisu povezane s fenomenom *warm-*

glow givinga (detaljnije objašnjenje u 5.2.). Generalno gledajući, pozitivni zdravstveni rezultati glavni su motivatori za sve procijenjene vrijednosti EoL-VOLY-ja, kako one prosječne tako i specifične prema vrsti bolesti. Isto kao i kod WTP per QALY-ja, možemo zaključiti da su odluke ispitanika motivirane prednostima koje novi lijek donosi, a ne samo emocionalnim ili psihološkim faktorima.

Procijenjene vrijednosti EoL-VOLY-ja diskontirane su stopom od 3,5 %, prema preporuci York Health Economics Consortiuma (2016). Međutim, različite stope diskontiranja primjenjuju se prilikom izrade analiza troškovne učinkovitosti u različitim državama. Na primjer, u Belgiji se rabi stopa od 3 % za troškove i stopa od 1,5 % za korisnosti (Cleemput i sur., 2012). Kod država koje koriste istu stopu za diskontiranje troškova i korisnosti, diskontne stope variraju od 1,5 do 5 % (Williams i sur., 2022; Attema, Brouwer i Claxton, 2018; Severens i Milne, 2004; Haacker, Hallett i Atun, 2020). Stoga su u sljedećoj tablici prikazane prosječne EoL-VOLY vrijednosti diskontirane po različitim stopama.

Tablica 20: Prosječni EoL-VOLY uz primjenu različitih diskontnih stopa u € (zaokruženo na tisuću)

Diskontna stopa (%)	0	2	3,5	5
Prosjek	67 000	67 000	67 000	70 000
Medijan	41 000	40 000	40 000	41 000
Stand. devijacija	70 000	71 000	71 000	74 000

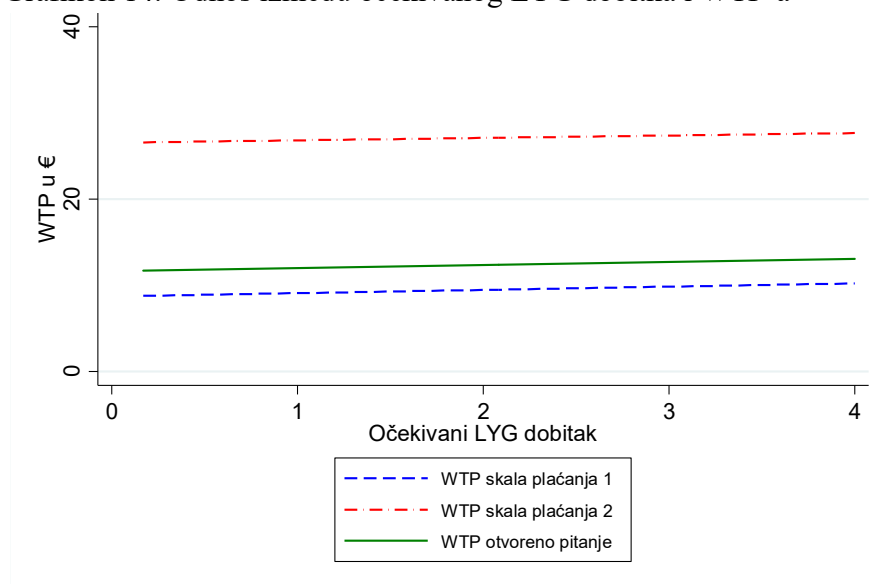
Izvor: izrada autora

Promjena diskontne stope ima ograničen utjecaj na prosječne i medijalne vrijednosti EoL-VOLY-ja; raspršenost vrijednosti EoL-VOLY-ja povećava se s porastom diskontne stope.

5.3.1. Testiranje teorijske valjanosti WTP procjene

Osjetljivost skale plaćanja testirana je ispitivanjem WTP procjena (PaySc-1, PaySc-2 i WTP-OE) na veličinu očekivanog LYG dobitka (Grafikon 14).

Grafikon 14: Odnos između očekivanog LYG dobitka i WTP-a



Izvor: izrada autora

Iz grafikona je vidljivo da WTP raste s porastom očekivanog LYG dobitka, što je u skladu s očekivanjima. Međutim, WTP ne raste proporcionalno s porastom očekivanog LYG dobitka te je zbog toga potrebno provesti dodatnu analizu kako bi se bolje razumjelo koji faktori, osim samog LYG dobitka utječu na WTP ispitanika.

Prije provođenja regresijskih modela (kao i u dijelu 5.2.) proveden je Spearmanov koeficijent korelacije. Spearmanov koeficijent korelacije pokazuje da postoji umjerena veza između bračnog statusa i dobi. Prema Akoglu (2018), smatra se da je veza umjerena ako je vrijednost koeficijenata između 0,4 i -0,4. Između broja pacijenata i LYG-a postoji snažna veza. Kako bi se spriječio potencijalni problem multikolinearnosti, kreirana je nova varijabla koja množi broj pacijenata s LYG-om. Između koeficijenata ostalih varijabli postoji slaba veza (Prilog 7). U sljedećoj tablici prikazani su rezultati regresijskih modela specificirani u dijelu 4.7. Kao što je vidljivo iz gore prikazanih rezultata (Tablica 16), kretanje WTP-a i kvalitete života nije linearno, nego je odnos između njih obrnutog U oblika. Zbog toga je u regresijski model kao varijabla uvrštena kvadrirana kvaliteta života.

Tablica 21: Regresijski modeli EoL-VOLY (log WTP_OE zavisna varijabla)

Varijabla	Model 1		Model 2		Model 3		Model 4	
	Koef. (stand. greška)	p vrijed.	Koef. (stand. greška)	p vrijed.	Koef. (stand. greška)	p vrijed.	Koef. (stand. greška)	p vrijed.
Kvaliteta života	2,98 (0,64)	0,00	2,92 (0,63)	0,00	2,86 (0,63)	0,00	2,89 (0,63)	0,00
Kvadrirana kvaliteta života	-3,24 (0,67)	0,00	-3,20 (0,66)	0,00	-3,15 (0,66)	0,00	-3,15 (0,66)	0,00
Interakcijska varijabla (LYG * broj pacijenata)	0,00 (0,00)	0,00	0,00 (0,00)	0,00	0,00 (0,00)	0,00	0,00 (0,00)	0,00
Log (dohodak kućanstva)	0,02 (0,05)	0,66	0,00 (0,05)	0,95	0,02 (0,05)	0,73	0,01 (0,05)	0,88
Dob	0,00 (0,00)	0,03	0,01 (0,00)	0,00	0,01 (0,00)	0,00	0,01 (0,00)	0,00
Zdravstveno stanje VAS			0,00 (0,00)	0,01	0,00 (0,00)	0,01	0,00 (0,00)	0,00
Razina obrazovanja – viša i visoka			0,08 (0,06)	0,17	0,08 (0,05)	0,15	0,08 (0,05)	0,15
Malodobna djeca (da)			0,09 (0,06)	0,12	0,10 (0,06)	0,08	0,08 (0,06)	0,17
Spol (muško)			-0,15 (0,05)	0,00	-0,14 (0,05)	0,01	-0,11 (0,05)	0,02
Bračni status -udana / oženjen			-0,06 (0,06)	0,37	-0,07 (0,06)	0,30	-0,08 (0,06)	0,28
Vlasnik obrta ili samostalne djelatnosti					-0,47 (0,14)	0,00		
Izdvajanja za zdravstvo su premala (4 i 5)							0,33 (0,05)	0,00
Cons	0,85 (0,47)	0,07	0,74 (0,50)	0,13	0,62 (0,50)	0,21	0,41 (0,50)	0,4
Adj. R2	0,02		0,03		0,03		0,05	
N	2071		2071		2071		2071	

Izvor: izrada autora

Rezultati prvoga regresijskog modela ukazuju na statistički značajne veze između kvalitete života, kvadrirane kvalitete života, interakcijske varijable (LYG * broja pacijenata) i dobi ispitanika s WTP_OE-om. Kvaliteta života ima negativan predznak i statistički je značajna,

što znači da ispitanici više vrednuju nižu kvalitetu života, odnosno na neki način „kažnjavaju” pacijente s boljom kvalitetom života na kraju života. Interakcijska varijabla statistički je značajna, što znači da su s porastom trajanja i veličine grupe pacijenata ispitanici spremni više platiti. Isto vrijedi i za dob ispitanika, odnosno s porastom dobi ispitanika raste i njihova spremnost na plaćanje. Premda varijabla dohodak kućanstva ima pozitivan predznak, ona nije statistički značajna. Navedeno može sugerirati da su ispitanici voljni platiti lijekove za zdravstvena stanja na kraju života, čak i ako to znači da će prekoračiti svoj kućni budžet. Varijable u prvome modelu kreću se u skladu s očekivanjima.

Rezultati drugoga regresijskog modela ukazuju na statistički značajnu vezu između samoprocijenjena zdravstvenog stanja i spola sa spremnosti na plaćanje. Kao i kod QALY regresijskih modela, zdraviji ispitanici spremni su više platiti za novi lijek. Što se tiče spola, muškarci imaju (0,15 %) manju spremnost na plaćanje u odnosu na žene. Dobivena kvaliteta života, interakcijska varijabla i dob ispitanika ostali su statistički značajni. Rezultati regresijskog modela pokazali su da kućanstva u kojima žive malodobna djeca, bračni status ispitanika, razina obrazovanja ispitanika i dohodak kućanstva nemaju značajnog utjecaja na spremnost na plaćanje. Varijabla bračni status ne kreće se u skladu s očekivanjima, dok za varijablu spol nije bilo očekivanja.

Rezultati trećega regresijskog modela pokazuju da postoji statistički značajna veza između vlasništva nad obrtom ili samostalnom djelatnosti i WTP_OE-a. Ispitanici koji su vlasnici obrta ili samostalne djelatnosti imaju (0,47 %) manju spremnost na plaćanje u odnosu na ispitanike koji nisu vlasnici obrta ili samostalne djelatnosti (npr. zaposlenici u privatnom i javnom sektoru). Kvaliteta života, interakcijska varijabla, dob ispitanika, samoprocijenjeno zdravstveno stanje ispitanika i spol ostali su statistički značajni. Manja spremnost vlasnika obrta ili samostalne djelatnosti na plaćanje vjerojatno proizlazi iz njihova postojećeg financijskog opterećenja prouzročenog izdvajanjima za zdravstveno osiguranje te potencijalnog nedostatka sredstava za dodatna plaćanja. Rezultati regresijskog modela pokazali su da kućanstva u kojima žive malodobna djeca, razina obrazovanja ispitanika, bračni status ispitanika i dohodak kućanstva nemaju značajnog utjecaja na spremnost na plaćanje. Kao i kod drugoga regresijskog modela, varijabla bračni status ne kreće se u skladu s očekivanjima.

Rezultati četvrtoga regresijskog modela pokazuju da je percepcija potrebe za povećanjem izdvajanja za zdravstvo pozitivno povezana sa spremnošću na plaćanje. Ispitanici čija je percepcija da su izdvajanja za zdravstvo premala imaju (0,33 %) veću spremnost na plaćanje u odnosu na druge ispitanike. Kvaliteta života, interakcijska varijabla, dob ispitanika, samoprocijenjeno zdravstveno stanje i spol ispitanika ostali su statistički značajni. Kao i kod četvrtog QALY regresijskog modela, ovi rezultati upućuju na to da ispitanici nisu

iskorištavali veću spremnost na plaćanje kao oblik referenduma za veća izdvajanja za zdravstvenu skrb. Rezultati modela također pokazuju da kućanstva u kojima žive malodobna djeca, razina obrazovanja ispitanika, bračni status ispitanika i dohodak kućanstva nemaju značajnog utjecaja na spremnost na plaćanje. Kao i kod drugog i trećeg modela, varijabla bračni status ne kreće se u skladu s očekivanjima.

6. DISKUSIJA

Posljednjih godina empirijske studije istraživale su monetarnu vrijednost jedinice zdravlja kako bi informirale rasprave o primjerenim pragovima troškovne učinkovitosti na strani potražnje, u različitim kontekstima (Pennington i sur., 2015; Ryen i Svensson, 2015), služenjem različitim metodama temeljenima na preferencijama. Utvrđivanje praga troškovne učinkovitosti ostaje važno buduće područje istraživanja (Neumann i sur., 2018), posebno u regiji srednje i istočne Europe jer su dosadašnja empirijska istraživanja odgovarajućih pragova troškovne učinkovitosti uglavnom provedena u zapadnim i sjevernim zemljama Europe. Velik je dio empirijskih istraživanja provedenih na tom području zastario (Gyrd-Hansen, 2003; Bobinac i sur., 2010; Shiroya i sur., 2010; Gyrd-Hansen i Kjær, 2012; Bobinac i sur., 2012; Bobinac i sur., 2013; Pinto-Prades i sur., 2009; Donaldson i sur., 2010; Donaldson i sur., 2011; Robinson i sur., 2013). S druge strane, u srednjoj, istočnoj i južnoj Europi, unatoč sve većem razumijevanju važnosti daljnjeg razvoja okvira / procjena temeljenih na vrijednosti, pogotovo u području inovativnih skupih lijekova (World Bank, 2018), bilo je vrlo malo empirijskih istraživanja koja bi vodila, informirala i promicala ovaj razvoj (Ahlert, Breyer i Schwettmann, 2016; Mavrodi i Aletras, 2020; Robinson i sur., 2013; Pennington i sur., 2015; Fischer i sur., 2023). Empirijska potraga za monetarnom vrijednošću poboljšanja zdravlja u bilo kojem obliku, rabljenjem bilo koje metodologije, jedva je započela u tim zemljama. Zemlje u srednjoj i istočnoj Europi uglavnom su se služile pragovima temeljenima na BDP-u ili pragovima koje su postavile relevantne institucije bez bilo kakvih empirijskih dokaza koji podupiru tako važne odluke (Tablica 6; Kovács i sur., 2022). Pojedine države, kao što je to slučaj kod Hrvatske, nemaju definirani prag troškovne učinkovitosti.

6.1. Monetarna vrijednost QALY-ja kao osnova za utvrđivanje praga troškovne učinkovitosti

Najjednostavniji je pristup određivanju praga troškovne učinkovitosti povezati ga s nekim nedvosmislenim ekonomskim indeksom, poput BDP-a po glavi stanovnika jer je to relativno jednostavno shvatiti i nije opredmećeno vrijednosnim sudovima koji nerijetko izazivaju teške političke i društvene rasprave sa nesigurnim ishodima. Tako je famozni kriterij „tri puta BDP po stanovniku” kao predlagani prag troškovne učinkovitosti bio podržavan od WHO-a dulji niz godina i stekao uporište u različitim okruženjima i pravnim sustavima, kao eksplicitno prihvaćen prag troškovne učinkovitosti. Pojedine države poput Litve, Mađarske i Latvije (Tablica 6) i dalje rabe ovaj prag prilikom ekonomskih evaluacija zdravstvenih tehnologija, a i Hrvatska ga spominje u svojem Pravilniku o mjerilima za stavljanje lijeka na listu lijekova. No, takvo pojednostavljeno gledanje na stvari dovodi i do ishoda koji nisu nužno u najboljem društvenom interesu. Ovako postavljen prag nema empirijsku osnovu, zanemaruje preferencije društva i ograničenja javnozdravstvenog proračuna, a može imati negativne

posljedice na javnozdravstvene proračune jer mnoga istraživanja pokazuju da je to naprosto previsok prag troškovne učinkovitosti (npr. u kontekstu Mađarske vidjeti Kovács i sur., 2022). Tako su Woods i sur. (2016) procijenili pragove troškovne učinkovitosti na strani ponude (oportunitetni trošak uvođenja nove zdravstvene tehnologije) u državama s niskim i srednjim dohotkom i pokazali da bi prag troškovne učinkovitosti trebao biti znatno niži od trostrukog BDP-a po stanovniku. Na primjer, u Malaviju, državi s najnižim dohotkom na svijetu, prag troškovne učinkovitosti iznosi između 1 % i 51 % BDP-a. U Kambodži, koja se nalazi između zemalja s niskim i nisko-srednjim dohotkom, taj prag iznosi između 4 % i 51 % BDP-a po stanovniku. U El Salvadoru, zemlji koja se nalazi između onih s nisko-srednjim i visoko-srednjim dohotkom, taj prag kreće se 11 % do 51 % BDP-a po stanovniku, dok u Kazahstanu, koji je između zemalja sa visoko-srednjim i visokim dohotkom, iznosi između 32 % i 59 % BDP-a po stanovniku. Povezivanje praga troškovne učinkovitosti s BDP-om po stanovniku nije samo po sebi ni logično, barem iz ekonomske perspektive, zbog dvaju razloga. Prvo, uspostavljanje praga troškovne učinkovitosti na temelju BDP-a po stanovniku moglo bi dovesti do neželjena povećanja praga troškovne učinkovitosti nakon rasta gospodarstva, što je posebno problematično kad su stope rasta visoke. Na primjer, hrvatsko gospodarstvo poraslo je s 50 543,1 milijun € u 2020. godini na 58 455,1 milijun € u 2021. godini, odnosno za 15,7 % u (Eurostat, 2024). U posljednjim desetljećima i druge zemlje srednje i istočne Europe također su doživjele brzi rast BDP-a. Drugo, uspostava praga troškovne učinkovitosti na temelju BDP-a po stanovniku u Hrvatskoj bi rezultiralo nelogičnim situacijama. Na primjer, prag za trostruki BDP po stanovniku u 2021. godini iznosio bi 44 160 € (Državni zavod za statistiku, 2022b), dok standardni, eksplicitno definirani pragovi troškovne učinkovitosti koji se primjenjuju u Ujedinjenom Kraljevstvu variraju od 22 400 do 33 600 € (Kovács i sur., 2022; Tablica 6). Istovremeno, BDP po stanovniku u Hrvatskoj iznosi oko 34 % BDP-a po stanovniku Ujedinjenoga Kraljevstva (World Bank, 2023). Visoka vrijednost praga troškovne učinkovitosti slabi ulogu mehanizma kontrole cijena novih patentiranih lijekova. Postavljanje praga troškovne učinkovitosti predstavlja izazov. Ako je vrijednost praga troškovne učinkovitosti postavljena prenisko, lijekovi koji donose relativno veće zdravstvene koristi u usporedbi s postojećim terapijama neće biti financirani iz javnozdravstvenog proračuna, što rezultira gubitkom zdravlja za društvo. S druge strane, postavljanje praga troškovne učinkovitosti na previsoku razinu može rezultirati neučinkovitim raspodjelom resursa te oslabiti ulogu ekonomskih evaluacija u procesu odlučivanja o nadoknadi troškova. Iako novi patentirani lijekovi mogu lako zadovoljiti kriterije troškovne učinkovitosti, njihova visoka cijena često sprječava njihovo financiranje iz javnozdravstvenih proračuna ili dovodi do toga da su lijekovi dostupni samo ograničenom broju pacijenata (Kovács i sur., 2022; Németh i sur., 2022). Stoga je ključno pravilno uskladiti prag troškovne učinkovitosti s financijskim resursima države kako bi se osiguralo da zdravstveni sustav maksimalno iskoristi raspoloživa sredstva za uvođenje novih lijekova i poboljšanje kvalitete zdravstvene skrbi.

Rezultati ovog istraživanja pokazuju da je WTP per QALY u Hrvatskoj 17 000 €, što predstavlja omjer od 1,15 između WTP per QALY-ja i hrvatskog BDP-a po stanovniku. To je značajno niže od tri puta BDP praga troškovne učinkovitosti, odnosno značajno bliže jedan puta BDP pragu. Nizozemske procjene WTP per QALY-ja ponderirane su istom Tversky i Khaneman funkcijom i iznosile su 59 600 € po QALY-ju (Bobinac i sur., 2013). Omjer WTP per QALY procjene i nizozemskog BDP-a po stanovniku (iz 2013. godine) (World Bank, 2023) iznosio je 1,43. U usporedbi s procjenama iz Nizozemske, hrvatski omjer WTP per QALY/BDP po stanovniku niži je, što je i očekivano jer veća dohodovna elastičnost podrazumijeva niže pragove troškovne učinkovitosti u zemljama s nižim BDP-om po stanovniku, dok su pragovi troškovne učinkovitosti obično viši u zemljama s višim BDP-om po stanovniku (Woods i sur., 2016; Revill i sur., 2020). Međutim omjer WTP per QALY/BDP po stanovniku u Hrvatskoj i u Nizozemskoj, kao i u većini empirijskih istraživanja (Gyrd-Hansen, 2003; Shiroiwa i sur., 2010; Gyrd-Hansen i Kjær, 2012; Shafie i sur., 2014; Ahlert, Breyer i Schwettmann, 2016; Song i sur., 2018; Jahanbin i sur., 2021; Byrne i sur., 2005; Ohkusa i Sugawara, 2006; Lieu i sur., 2009; Donaldson i sur., 2011; Zhao i sur., 2011; Robinson i sur., 2013; Shiroiwa i sur., 2013; Thavornchareonsap i sur., 2013; Gao i sur., 2015; Nimdet i Ngorsuraches, 2015; Lim i sur., 2017; Endarti i sur., 2018; Igarashi i sur., 2019; Moradi i sur., 2019; Vallejo-Torres i sur., 2020; Ye i sur., 2021; Ye i sur., 2022; Fischer i sur., 2023), ostaje značajno ispod trostrukog BDP-a po stanovniku. Ako bi procjena WTP per QALY-ja u Hrvatskoj bila temelj za definiranje visine praga troškovne učinkovitosti, ovime bi se potvrdila prva pomoćna hipoteza (PH1) koja glasi: prag troškovne učinkovitosti u Republici Hrvatskoj niži je u odnosu na tri puta BDP po stanovniku.

U istraživanju monetarne vrijednosti QALY jedinice primijenjeni kriteriji distributivne pravednosti bili su težina bolesti izražena kao proporcionalni manjak i dob pacijenata primatelja lijeka. Monetarne vrijednosti QALY jedinice razlikovale su se ovisno o težini bolesti i dobi pacijenta primatelja lijeka – ispitanici su bili spremniji platiti relativno više za liječenje težih bolesti i osoba mlađe dobi. Kako bi se prikazalo kako ovi rezultati mogu jasnije pridonijeti raspravi o visini praga troškovne učinkovitije te kako bi se olakšalo razumijevanje kreatorima politika, kao i drugim zainteresiranim stranama, prikazano je kako podaci o monetarnoj vrijednosti QALY jedinice te vrijednosti / ponderi kriterija distributivne pravednosti mogu tvoriti bazu za definiranje diferenciranih pragova troškovne učinkovitosti. Kao što ilustrira Grafikon 12, vrijednosti praga troškovne učinkovitosti mogle bi, na temelju ovog istraživanja, rasti s povećanjem težine zdravstvenog stanja pacijenta. Konkretno, vrijednosti praga troškovne učinkovitosti mogle bi se kretati od 16 777 € za lakša zdravstvena stanja poput lakših kožnih bolesti do 20 308 € za teža zdravstvena stanja poput karcinoma i rijetkih bolesti. Ovim se potvrđuje druga pomoćna hipoteza (PH2) koja glasi: visina praga troškovne učinkovitosti varira s obzirom na težinu zdravstvenog stanja pacijenata kojima su

lijevak/intervencija namijenjeni. Analizom Tablica 10 i 11 primjećuje se da su ispitanici pridavali relativno veću važnost (16 %) zdravstvenim dobitcima postignutim u djece u usporedbi s dobno neutralnom rizičnom skupinom. Zdravstvenim dobitcima postignutima u pacijenata starijih od 67 godina ispitanici su pridavali gotovo jednak značaj kao pacijentima u dobno neutralnoj rizičnoj skupini. Ovim se potvrđuje treća pomoćna hipoteza (PH3) koja glasi: visina praga troškovne učinkovitosti varira s obzirom na dob pacijenata kojima su lijek/intervencija namijenjeni.

6.1.1. Usporedba sa prethodnim istraživanjima

U istraživanju se provjeravala i teorijska validnost rezultata spremnosti na plaćanje po QALY-ju. Prosječna spremnost na plaćanje po QALY jedinici u Hrvatskoj iznosi 17 000 €, pri čemu je omjer WTP per QALY-ja i BDP-a po stanovniku 1,15. Omjer WTP per QALY-ja i BDP-a po stanovniku u istraživanju provedenom u Nizozemskoj u 2013. godini iznosio je 1,43 (Bobinac i sur., 2013). U odnosu na hrvatske procjene, nizozemski omjer WTP per QALY/BDP po stanovniku je viši. Međutim, omjer hrvatskog i nizozemskog WTP per QALY/BDP po stanovniku niži je od tri puta BDP po stanovniku, baš kao i kod većine prethodnih istraživanja (Tablica 3). Procijenjene WTP per QALY vrijednosti razlikovale su se ovisno o težini bolesti i dobi pacijenata. Hrvatski ispitanici bili su spremni više platiti za tretmane za liječenje težih zdravstvenih stanja, što je slučaj i kod prethodnih istraživanja (Bobinac i sur., 2012; Robinson i sur., 2013; Shiroiwa i sur., 2013; Endarti i sur., 2018; Igarashi i sur., 2019; Moradi i sur., 2019; Ye i sur., 2021). Ispitanici su također iskazali relativno veću spremnost na plaćanje za liječenje mlađih osoba (djece). Iste preferencije otkrivene su i u istraživanju Fischer i sur. (2022).

Budući da su u regresijskim modelima odabrane socioekonomske i demografske karakteristike ispitanika koje su već rabljene u prethodnim istraživanjima (izuzetak su varijable vlasništvo nad obrtom ili samostalnom djelatnošću te nedovoljna izdvajanja za zdravstvo), osim usporedbe omjera WTP per QALY-ja i BDP-a po stanovniku u tim istraživanjima s rezultatima iz ovog rada, korisno je usporediti i kretanja varijabli iz regresijskih modela radi provjere konzistentnosti rezultata. Prethodna istraživanja na temelju kojih su odabrane varijable uključuju: Bobinac i sur. (2010, 2013 i 2014), Lankarani i sur. (2018), Lim i sur. (2019), Lien i sur. (2009), Moradi i sur. (2019), Nimdet i Ngorsuraches (2015), Pennington i sur. (2015). Druga istraživanja, koja su navedena u Tablici 3, nisu uključena u usporedbu niti su njihove varijable rabljene u regresijskim modelima jer su ta istraživanja imala znatno manji broj varijabli. U njihovim su regresijskim modelima najčešće nezavisne varijable bile kvaliteta i trajanje života te dohodak, dok je zavisna varijabla najčešće bila WTP. U sljedećoj tablici prikazana je analiza kretanja varijabli iz odabranih prethodnih istraživanja u odnosu na rezultate dobivene u ovom istraživanju.

Tablica 22: Usporedba kretanja varijabli sa prethodnim istraživanjima

Autori (godina objave istraživanja)	Dobivena kvaliteta života	Dob ispitanika	Dohodak kućanstva	Zdravstveno stanje ispitanika	Razina obrazovanja	Malodobna djeca	Spol	Bračni status (oženjeni)
Bobinac i sur. (2010)	+	-	+	/	+	/	/	/
Bobinac i sur. (2013)	+	-	+	-	-	+	Ž (-)	/
Bobinac i sur. (2014)	+	-	+	-	+	+	Ž (-)	/
Lankarani sur. (2018)	/	-	+	+	+	/	M (+)	+
Lim i sur. (2019)	/	-	+	/	+	/	Ž (-)	/
Lieu i sur. (2009)	/	-	+	/	+	/	M (+)	/
Moradi i sur. (2019)	/	/	+	/	+	/	M (+)	+
Nimdet i Ngorsuraches (2015)	/	-	+	/	+	/	Ž (-)	+
Pennington i sur. (2015)	/	+	+	+	+	/	M (+)	/
Vlastito istraživanje	+	+	+	+	+	-	M (-)	+

Napomena: / znači da navedena varijabla nije bila uključena u model istraživanja; M oznaka za muški spol; Ž oznaka za ženski spol.

Izvor: izrada autora prema prikupljenim i obrađenim podacima, Bobinac i sur. (2010, 2013 i 2014), Lankarani sur. (2018), Lim i sur. (2019), Lieu i sur. (2009), Moradi i sur. (2019), Nimdet i Ngorsuraches (2015), Pennington i sur. (2015)

Predznaci varijabli kao što su kvaliteta života, dohodak kućanstva i bračni status u regresijskim modelima rabljenima u ovome radu, u skladu su s prethodnim istraživanjima. Također, predznak razine obrazovanja iz ovog istraživanja podudara se s rezultatima većine prijašnjih istraživanja. Što se tiče varijable dob ispitanika, njezino kretanje podudara se samo s istraživanjem Pennington i sur. (2015). Kretanje varijable samoprocijenjena zdravstvenog stanja ispitanika podudara se s rezultatima iz dvaju istraživanja (Pennington i sur., 2015; Lankarani sur., 2018). Kretanje varijable spol u ovom istraživanju u potpunosti se razlikuje od kretanja u prethodnim istraživanjima. S obzirom na razlike u društvenim i kulturnim kontekstima, navikama te osjećaju odgovornosti prema vlastitu zdravlju, rezultati istraživanja provedenih u različitim zemljama mogu odražavati varijacije u predznacima varijabli i procijenjenim pragovima troškovne učinkovitosti. Međutim, da bi se precizno identificirali ti čimbenici, potrebno je provesti dodatnu analizu. Iako takva analiza nije provedena u ovom istraživanju, svakako bi bilo korisno provesti istraživanje u budućnosti.

U prethodnim empirijskim istraživanjima najčešći je način financiranja nove zdravstvene tehnologije iz vlastitih sredstava ispitanika (Tablica 3). U ovom istraživanju nova zdravstvena tehnologija financira se izvan proračuna javnog zdravstva, dodatnim porezom koji će plaćati sve osobe starije od 18 godina. Budući da su stanovnici trenutni ili budući korisnici javnog zdravstvenog sustava, u scenarijima je primijenjen porez kao mehanizam za financiranje novog lijeka jer obuhvaća veći dio stanovništva i potencijalno može unaprijediti pravednost u sustavu plaćanja zdravstvenih usluga (Jacobson i sur., 2007; Jones-Lee, 1991; Olsen i sur., 2004). Osim kroz poreze, financiranje za novu zdravstvenu tehnologiju može se ostvariti i donacijama ili jednokratnim naknadama za korisnike (Poder i He, 2016). Donacije predstavljaju altruistički pristup financiranju i njima se ne može osigurati održivo financiranje zdravstvenih tehnologija. One su također često povezane s mnogo nižim prosječnim WTP-om u odnosu na porez (Poder i He, 2016). Jednokratna naknada za korisnike omogućuje brži pristup zdravstvenim uslugama (Martin-Lopez i sur., 2008) s obzirom na to da se plaća u trenutku kada je potrebna zdravstvena usluga, čime se smanjuje nepotrebno opterećenje javnozdravstvenih resursa. Međutim, ona ujedno može povećati nejednakost u pristupu zdravstvenim uslugama, posebno u osoba s nižim prihodima (Ethier i sur., 2000).

Kao što je navedeno u dijelu 4.2., postoje različite metode za prikupljanje informacija o na za plaćanje (engl. *payment vehicle*) u sklopu metode uvjetnog vrednovanja. U ovom istraživanju primijenjene su dvije skale plaćanja (najviši porez koji bi ispitanici platili, odnosno najviši porez koji ispitanici ne bi platili) i otvoreno WTP pitanje u koje su ispitanici upisali iznos poreza koji bi sigurno platili svaki mjesec u idućih godinu dana, pri čemu se taj iznos nalazi između raspona dviju skala plaćanja. Skale plaćanja mogu nenamjerno prenijeti

implicitne znakove vrijednosti i pristranosti u rasponu (Reaves i sur., 1999). Međutim, ako odgovori na otvoreno pitanje nisu izrazito pristrani prema visokim vrijednostima, vrijednosti dobivene iz otvorenog pitanja vjerojatno će dovesti do nižih procjena središnje tendencije i manjih standardnih pogrešaka (Boyle i sur., 1996). Primjena bio koje druge metode, poput engl. *bidding game* traži od ispitanika značajnije kognitivne napore, što može dovesti do krive interpretacije postavljenih pitanja te posljedično netočnih odgovora i rezultata (Scarpa i Bateman, 2000; Dieng i sur., 2020). Osim toga, postoji rizik od induciranja efekta sidrenja kad se rabi unaprijed određena početna vrijednost (kod nasumično predstavljenih vrijednosti na koje bi ispitanik odgovarao s da ili ne) jer se ispitanici često usredotoče na početnu vrijednost i prema njoj prilagođavaju naknadne odgovore (Scarpa i Bateman, 2000; Carson, Flores i Meade, 2000).

Ograničenja WTP per QALY istraživanja

U istraživanju se koristila metoda uvjetovanog vrednovanja, koja je ujedno rabljena u originalnom istraživanju provedenom u Nizozemskoj (Bobinac i sur., 2010, 2012, 2013, 2014). Osim metode uvjetovanog vrednovanja, postoje i druge metode za ispitivanje spremnosti na plaćanje (navedene u dijelu 3.2.2). Uporabom metode uvjetovanog vrednovanja nastojalo se izbjeći potencijalne izazove povezane s drugim metodama, istovremeno zadržavajući jednostavan dizajn hipotetskih scenarija kako bi se osiguralo ispravno tumačenje od ispitanika. Primjerice, iako metoda diskretnog odabira omogućuje složene izbore između različitih situacija, postoji ograničenje u sposobnosti ispitanika da učinkovito procesiraju informacije pri donošenju odluka (Johnson i sur., 2013). To može dovesti do većih slučajnih pogrešaka ili nepreciznosti u odgovorima te postoji rizik da ispitanici nauče kako odgovarati na pitanja i izgube interes za ispunjavanjem upitnika (OECD, 2018). Također, kod metode diskretnog odabira često se događa da nerazmjern broj sudionika odabere *status quo* ili ne prihvate nijednu od ponuđenih alternativa (Meyerhoff i Liebe, 2009). Pojedine poteškoće koje se pojavljuju kod primjene metode diskretnog odabira karakteristične su i za druge metode poput *Time Trade-offa* (Lugnéra i Krabbe, 2020), *Person Trade-offa* (Doctor i sur., 2009; Doctor i Miyamoto, 2005; Dolan i Tsuchiya, 2002) i *Standard Gamblea* (Baker i Robinson, 2003; Oliver, 2003). S druge strane, metoda uvjetovanog vrednovanja nudi jednostavniji pristup dobivanju vrijednosti za različite elemente politika ili projekata (Hanley i sur., 2001). Premda postoji mogućnost nedosljednih formiranja preferencija o nepoznatim dobrima od ispitanika, to ne bi trebao biti slučaj u ovom istraživanju jer su ispitanici uglavnom upoznati s dobrima kojih se spremnost na plaćanje istražuje (Schlöpfer, 2008).

Potrebno je uzeti u obzir nekoliko ograničenja istraživanja vezanih uz WTP per QALY vrijednosti koja uključuju: (1) dizajn istraživanja, (2) neproporcionalnost dobivenih rezultata, (3) EQ-5D deskriptivni sustav, (4) uporabu QALY-ja kao jedinice korisnosti, (5)

potencijalno strategijsko ponašanje ispitanika, (6) numeričku pismenost ispitanika, (7) primijenjenu društveno-individualnu perspektivu ispitanika te (8) utjecaj budućih ekonomskih, gospodarskih i političkih promjena.

Prvo, u istraživanju je primijenjen jednostavan i testiran dizajn studije kako bi se izbjeglo dodavanje metodoloških pitanja (Bobinac i sur., 2012, 2014; Soeteman i sur., 2015) te kako bi se izbjegla eventualna pogrešna tumačenja od ispitanika. U scenarijima su prikazani samo gubitci kvalitete života, pri čemu ispitanici nisu imali uvid u specifične opise EQ-5D-3L zdravstvenih stanja na koje se ti scenariji odnose. Dizajn ovih scenarija slijedi isti obrazac kao i u istraživanju provedenom u Nizozemskoj. Fokusiranjem samo na gubitke u kvaliteti života nastojalo se smanjiti moguće pristranosti ili očekivanja ispitanika u vezi s njihovim odgovorima o spremnosti na plaćanje, čime se potencijalno osigurava veća objektivnost i pouzdanost rezultata istraživanja. Dodatno, zbog naglaska istraživanja na marginalnim zdravstvenim dobitcima, ispitanike se poticalo na pažljiva razmatranja gubitaka u kvaliteti života, neovisno o specifičnim EQ-5D opisima. Cilj je primjene marginalnih gubitaka izbjeći efekt nesposobnosti za plaćanje. Na primjer, pojedinci s nižim prihodima mogu se suočiti s poteškoćama (nemogućnosti) u financiranju skupih lijekova koji donose značajna poboljšanja u kvaliteti života. To bi moglo dovesti do pogrešnog zaključka da ispitanici nisu spremni ili su spremni relativno malo platiti za takve lijekove. Posljedica toga mogao bi biti preuranjen zaključak da nije isplativo financirati takve zdravstvene tehnologije, a stvarnost bi mogla biti sasvim drugačija. Dizajn se pokazao pouzdanim pružajući WTP per QALY procjene relativno slične onima iz Nizozemske. Međutim, očekivani dobiveni QALY u istraživanju odnosi se samo na promjene u kvaliteti života, ne na promjene u trajanju života. Trajanje zdravstvenog stanja u svim scenarijima određeno je na godinu dana. Trajanje je jako važna komponenta QALY-ja, a da je trajanje variralo, rezultati bi vjerojatno biti drugačiji. Često se pretpostavlja da ljudi drže vrijeme i kvalitetu života u stalnom proporcionalnom odnosu, ali preferencije se mogu mijenjati tijekom vremena, ovisno o događajima u životu pojedinca (Brauer i Neumann, 2005; Beresniak i sur., 2007). S jedne strane, godine života dobivene u potpunom zdravlju mogu se smatrati vrjednijima od godina života dobivenih u osoba s kroničnim bolestima ili komorbiditetima (Nord, Daniels i Kamlet, 2009; Gold, Stevenson i Fryback, 2002; Smith, 2019a i 2019b). S druge strane, pri vrednovanju kvalitete života osoba s invaliditetom u usporedbi sa zdravim osobama, može se zaključiti da je isplativije poboljšavati živote osoba bez invaliditeta (Singer i sur., 1995; Nord, Enge i Gundersen, 2010; Tsuchiya, 1999; Burkholder, Douherty i Neves, 2018; Gold, Stevenson i Fryback, 2002; Smith, 2019a i 2019b). Takve situacije suprotstavljaju se ideji o jednakom pravu na zaštitu života za sve, bez obzira na zdravstveno stanje pojedinca, sve dok oni žele živjeti. Nadalje, istraživanje provedeno od Ahlert, Breyer i Schwettmanna (2016) pokazuje da je ispitanicima zahtjevno izražavati WTP-ove kad se istovremeno mijenjaju trajanje i kvaliteta života.

Drugo, procjene WTP-a pokazale su se teorijski valjanima i osjetljivima na skalu u smislu da su veći QALY dobitci imali viši WTP (Grafikon 11), što znači da su ispunjeni ključni zahtjevi za primjenu u procesu kreiranja politika. Međutim, odnos između WTP-a i proporcionalnog manjka nije ni približno proporcionalan. Primjerice, povećanje proporcionalnog manjka od 1 % ne dovodi do povećanja WTP od 1 %. Iako se to može očekivati na temelju prethodnih istraživanja (Ryen i Svensson, 2015; Bobinac i sur., 2012; Carson, Flores i Meade, 2000), važno je uzeti u obzir pitanja neproporcionalnosti i drugih aspekata pri ocjeni ili uporabi procjena za kreiranje politika.

Treće, QALY-ji su izračunati primjenom EQ-5D-3L nizozemske tarife, što je omogućilo izravnu usporedbu s procijenjenim Nizozemskim vrijednostima. Trenutačno ne postoje EQ-5D-3L ni EQ-5D-5L tarife za Hrvatsku i ne može se znati koliko bi se hrvatske EQ-5D tarife razlikovale od nizozemskih. Postoje ograničenja koja mogu EQ-5D učiniti neprikladnim za uporabu u područjima mentalnog zdravlja (Johnson i sur., 2016). EQ-5D također ne uključuje čimbenike poput energije / umora, komunikacije, sna ili seksualnog funkcioniranja (Bowling, 1995; Dolan, Lee i Peasgood, 2012), ali ni simptome specifičnih stanja poput mučnina u pacijenata s rakom ili manjih ali značajnih promjena u zdravlju (Whitehurst, Bryan i Lewis, 2011), a koje također imaju značajan utjecaj na kvalitetu života. Isto tako, primjena EQ-5D-3L i EQ-5D-5L dovodi do značajno različitih procjena inkrementalnog QALY-ja i učinkovitosti u odnosu na trošak, što znači da korištenje EQ-5D-5L umjesto EQ-5D-3L može dovesti do različitih odluka o nadoknadi zdravstvenih tehnologija (Pennington i sur., 2019). Bez obzira na njegove potencijalne nedostatke, EQ-5D je i dalje najčešće rabljen instrument za procjenu kvalitete života i izračun QALY-ja, a ujedno se preferira u procjeni zdravstvenih tehnologija u praksi (NICE, 2023; Tablica 5).

Četvrto, za procjenu empirijskog praga troškovne učinkovitosti rabljena je QALY mjera koja omogućuje usporedbu različitih zdravstvenih stanja uzimajući u obzir kvalitetu i trajanje života. Složenost procesa pružanja zdravstvene skrbi, uključujući dijagnostička testiranja, terapije lijekovima, hospitalizaciju i postakutnu skrb, čine procjenu vrijednosti svake od tih usluga izazovnom (Burkholeder, Douherty i Neves, 2018). Iako se QALY-ji rabe kao mjerilo korisnosti, oni ne odražavaju uvijek prave preferencije pacijenata jer se korisnost izračunava kombiniranjem procjene zdravstvenih stanja prije i poslije liječenja s odvojenim preferencijalnim bodovima za ta stanja, obično kroz upitnike poput EQ-5D, SF-6D ili HUI. No, pojedini dijelovi populacije, kao što su djeca ili odrasli s ograničenim fizičkim ili kognitivnim kapacitetima, možda neće imati priliku izraziti svoje zdravstveno stanje (Prosser, Hammitt i Keren, 2007). Također, QALY-ji se mjere na ordinarnoj skali, što znači da dvije skupine pacijenata mogu imati jednake QALY dobitke od liječenja unatoč razlici u njihovu početnome zdravstvenom stanju (Nord, Enge i Gunderse, 2010). Smatra se da prosječne vrijednosti QALY-ja ne bi trebalo primjenjivati na pacijente koji su iznimke, poput

pacijenata oboljelih od teških bolesti, i koji doživljavaju različite učinke liječenja (Franklin i sur., 2019; Rand i Kesselheim, 2021). Primjena same QALY mjere tijekom procjene lijekova može dovesti do medicinske neučinkovitosti, posebno kad se odobre manje učinkoviti, ali jeftiniji lijekovi (Krell i sur., 2010). To može rezultirati značajnim podcjenjivanjem vrijednosti života i tretmana koji produljuju život, stvarajući nepravedne situacije u procjeni zdravstvenih tehnologija. Pacijenti čije su bolesti jeftinije za liječenje imaju prednost nad pacijentima kojima su potrebne skuplje tehnologije, čak i kad imaju istu razinu patnje (Rawles, 1989). Stoga se smatra da bi QALY trebao uključivati i druge elemente osim same patnje, te da nije dovoljno donositi odluke o financiranju zdravstvenih tehnologija samo na temelju marginalnog troška po QALY-ju (Mooney, 1989), što je najčešće slučaj u praksi. Sen (1984, 1979a, 1979b) naglasio je kako sreća i dobrobit pojedinca ovise o različitim čimbenicima – ekonomskim, društvenim, zdravstvenim, kulturnim i ekološkim. Stoga se zdravlje pojedinca ne bi trebalo promatrati samo kroz trajanje i kvalitetu života (Adler, 2010). Potrebno je također uzeti u obzir utjecaj socijalne skrbi i skrbnika (Peasgood i sur., 2021), sposobnost pojedinca da skrbi sam o sebi i privređuje (Mitchell i sur., 2017), smanjenje neizvjesnosti, strah od zaraze, vrijednost nade (Lakdawalla i sur., 2018) te utjecaj na obiteljski život i druge (Whitehead i Ali, 2010; Constitution of World Health Organization, 1948). Zbog nedostataka u primjeni QALY-ja i EQ-5D-a, počela se pridavati pozornost konceptu engl. *Wellbeing adjusted life year* (WALY) u procjeni zdravstvenih tehnologija, a koji se fokusira na mjerenje subjektivnog blagostanja, iskustva pacijenata i njihovih preferencija, posebno u psihološkome, mentalnom i emocionalnom kontekstu (Mendoza, 2022). Unatoč izazovima, QALY i dalje ostaje najprihvaćenija mjera za izračunavanje inkrementalne korisnosti tretmana na populacijskoj razini.

Peto, radi smanjivanja strategijskog ponašanja ispitanika, istraživanje je provedeno online upitnikom zbog nekoliko razloga. Ponajprije, ispitanicima je pruženo dovoljno vremena za promišljanje o hipotetskim scenarijima, čime se poboljšava i sama kvaliteta odgovora. Nadalje, u online upitnicima ispitanici su manje podložni pristranosti prema društvenoj poželjnosti u odnosu na intervju (Ahlert, Breyer i Schwettmann, 2016; Ethier i sur., 2000). Kako bi se spriječila strategijska upotreba informacija o ciljevima istraživanja, ispitanicima je u uvodu upitnika naglašeno da je upitnik dio znanstvenog istraživanja koje ima za cilj utvrditi preferencije hrvatskih građana o raspodjeli novčanih sredstava u okviru zdravstva, uz poseban naglasak na financiranje lijekova. Naglašeno im je da je cilj upitnika unaprijediti način financiranja zdravstva, uz istodobno zadržavanje postojeće razine prava na zdravstvenu skrb svih građana Hrvatske te da su pitanja hipotetske naravi, premda u velikoj mjeri prikazuju stvarne probleme s kojima se donosioci zdravstvenih odluka svakodnevno susreću.

Šesto, nije provjerena numerička pismenost ispitanika ni njihovo razumijevanje rizika. Pretpostavlja se da ispitanici često precjenjuju male vjerojatnosti i podcjenjuju ishode s

visokim vjerojatnostima, zbog čega je provedena korekcija vjerojatnosti. Vjerojatnost je ponderirana uporabom Tversky i Khanemanove funkcije, isto kao i u studiji Bobinac i sur. (2012, 2013). Korekcija vjerojatnosti potrebna je kako bi se izbjegle precijenjene vrijednosti WTP per QALY-ja. Ako se ne bi provela korekcija vjerojatnosti te ako bi se nekorrigirane monetarne vrijednosti zdravlja rabile u procesu odlučivanja o financiranju lijekova, postoji opasnost od slabljenja uloge HTA dosjea i napora donositelja odluka u smanjivanju cijene lijekova.

Sedmo, u istraživanju je primijenjena društveno-individualna perspektiva ispitanika kako bi se obuhvatile njihove vrijednosti i odluke koje mogu biti oblikovane razmišljanjem o pravednosti, društvenoj dobrobiti i osobnoj koristi. Međutim, precizno određivanje točnog udjela individualnih i društvenih vrijednosti u njihovim odgovorima predstavlja izazov (Howley i sur., 2010; Laughland i sur., 1994) jer te razlike mogu proizaći iz osobina ispitanika, kulturnih utjecaja i/ili razmišljanja o pravednosti.

Osmo, pri izračunu WTP per QALY-ja nije uzet u obzir utjecaj ekonomskih, gospodarskih i političkih promjena. Vrijednosti WTP per QALY-ja trebale bi se revidirati kako bi se prilagodile očekivanim promjenama u troškovima općih dobara (inflacija), dohotku po stanovniku, inovacijama u dijagnostici i liječenju, zdravstvenim politikama te preferencijama pacijenata, liječnika i opće populacije (Turner i sur., 2019; Dunn i sur., 2016; Ubel i sur., 2003).

Doprinos istraživanja

Rezultatima o vrijednostima monetarne vrijednosti QALY jedinice nastoji se pridonijeti literaturi o vrednovanju zdravlja općenito i raspravi o primjerenosti visini praga troškovne učinkovitosti u Hrvatskoj. U odnosu na prethodna empirijska istraživanja, u hipotetskim scenarijima točno je definiran način plaćanja novog lijeka (izvan javnozdravstvenog proračuna, u obliku dodatnog poreza) te je primijenjena društveno-individualna perspektiva ispitanika. U regresijskim modelima uključene su dvije dodatne varijable koje dosad nisu bile uobičajene u prethodnim istraživanjima: status vlasnika samostalne djelatnosti ili obrta i nedovoljno visoka izdvajanja za zdravstvo. Varijabla koja označava vlasništvo nad samostalnom djelatnošću ili obrtom nije bila eksplicitno uzeta u obzir u prethodnim istraživanjima, iako je moguće da je djelomično obuhvaćena u varijabli zaposlenosti. Ovo istraživanje predstavlja prve procijenjene monetarne vrijednosti QALY jedinice za Hrvatsku u kojem se u obzir uzimaju kriteriji distributivne pravednosti izraženi pomoću proporcionalnog manjka i dobi pacijenata primatelja lijeka.

Buduća WTP per QALY istraživanja

Buduća istraživanja mogla bi se odnositi na: (1) izmjene u dizajnu istraživanja, (2) izračun EQ-5D tarifa za Hrvatsku, (3) usporedbu cijena lijekova koji se nalaze na listi lijekova sa izračunatom monetarnom vrijednošću QALY jedinice, (4) provedbu Monte Carlo simulacije, (5) istraživanje postoji li donja granica minimalne kvalitete života koju bi novi lijek trebao donijeti, (6) analizu čimbenika koji dovode do razlika između monetarne vrijednosti QALY jedinice i kretanja varijabli u regresijskim modelima između različitih država te (7) procjenu monetarne vrijednosti drugih zdravstvenih tehnologija. Prvo, što se tiče izmjena u dizajnu istraživanja, izmjene su moguće u trajanju zdravstvenog stanja, poretku zdravstvenog stanja (prikaz najprije lošijeg zdravstvenog stanja, a zatim boljeg zdravstvenog stanja) te uključivanja nuspojava lijeka i simptoma bolesti u slučaju da pacijent ne konzumira novi lijek. Drugo, s obzirom na to da trenutačno ne postoje EQ-5D tarife korisnosti za zdravstvena stanja za Hrvatsku, bilo bi korisno iste izračunati. Time bi se osigurale preciznije procjene vrijednosti kvalitete života u lokalnom kontekstu. Nakon što se izračunaju hrvatske tarife, mogla bi se ponoviti analiza s hrvatskim EQ-5D vrijednostima te usporediti postoje li značajne razlike između vrijednosti WTP per QALY-ja kad se koristi hrvatskom tarifom u odnosu na nizozemsku. Treće, mogla bi se provesti usporedba cijena lijekova za liječenje karcinoma i kardiovaskularnih bolesti (s obzirom na to da su ove bolesti najčešći uzročnik smrtnosti u Republici Hrvatskoj) kojima se najviše koristi u apsolutnim (potrošnja lijekova prema dnevnoj definiranoj dozi) i relativnim (troškovi lijekova na recept) vrijednostima s empirijski procijenjenom monetarnom vrijednošću QALY jedinice. Četvrto, mogla bi se provesti Monte Carlo simulacija na temelju analizirane literature, koja se nalazi u dijelu 3.2.5.1., u koju bi bile uključene i vrijednosti izračunate u ovom radu. Peto, moglo bi se provesti istraživanje o postojanju donje granice (minimalnoga) QALY-ja koji bi novi lijek trebao donijeti kako bi bio uvršten na listu lijekova. Šesto, važno je detaljnije istražiti čimbenike koji utječu na varijacije u vrijednostima monetarne vrijednosti QALY jedinice i na kretanje varijabli u regresijskim modelima između različitih država. Čimbenici bi se mogli odnositi na razlike u alokaciji resursa za preventivne programe i odaziv stanovništva na preventivne programe, razinu zdravstvene pismenosti stanovništva u pojedinim državama te njihovu sklonost brizi o vlastitu zdravlju. Sedmo, osim procjene vrijednosti monetarne vrijednosti QALY jedinice za lijekove, bilo bi korisno napraviti procjene spremnosti za plaćanje i za druge zdravstvene tehnologije poput preventivnih programa i medicinskih uređaja.

6.2. Monetarna vrijednost EoL-VOLY jedinice

Teška zdravstvena stanja u europskim zdravstvenim sustavima često se procjenjuju prema višim pragovima, pri čemu se pragovi troškovne učinkovitosti kreću od tri do pet puta BDP-a po stanovniku (Németh i sur., 2022; Desaignes i sur., 2007; Obradovic, Mrhar i Kos, 2009;

Dilla i sur., 2015; Thongprasert i sur., 2013; Pinto-Prades i sur., 2009; Kovács i sur., 2022; Castle, Kelly i Gathani, 2022). Lijekovi za teška zdravstvena stanja, kao što su to karcinomi i rijetke bolesti, često se procjenjuju prema višim pragovima troškovne učinkovitosti (Tablica 6). Razlog je tome poticanje proizvođača lijekova da investiraju u istraživanje i razvoj novih terapija za te bolesti te osiguravanje pristupa tim lijekovima za pacijente. Često se raspravlja o tome treba li i koliko više treba platiti za ove lijekove u odnosu na druge uzimajući u obzir potrebe industrije, pacijenata i ograničena javnozdravstvenog proračuna. Jedan pristup mogao bi biti utvrđivanje razumne cijene za lijekove za rijetke bolesti, uz pretpostavku da stope povrata ulaganja u razvoj tih lijekova ne bi trebale biti veće od prosjeka industrije (Berdud, Drummond i Towse, 2020). Drugi pristup, koji je ujedno primijenjen u ovom istraživanju, uporaba je koncepta spremnosti za plaćanje.

Monetarna vrijednost EoL-VOLY jedinice u Hrvatskoj procijenjena iz društveno-individualne perspektive, u prosjeku iznosi 67 000 €, što je ekvivalentno oko pet puta BDP-a po stanovniku u Hrvatskoj. Drugim riječima, istraživanje je pokazalo da je vrijednost QALY-ja stečenog tijekom života značajno niža od vrijednosti produljenja života na samom kraju života, što govori dodatno u prilog potrebi da se i u Hrvatskoj definira diferencijalni prag troškovne učinkovitosti umjesto jedinstvenog praga. Ispitanicima u ovom istraživanju nije bilo važna vrsta bolesti od koje pacijent umire (p vrijednost EoL-VOLY-ja između raka i teške bolesti je 0,01, dok je između rijetke bolesti i teške bolesti p vrijednost 0,00). Ovim se ne potvrđuje pomoćna hipoteza četiri (PH4) koja glasi: vrijednost dodatne godine života relativno je viša za rijetke bolesti i karcinome u odnosu na ostale bolesti.

Analizirajući kretanja predznaka varijabli, varijabla bračni status ne kreće se u skladu s očekivanjima, dok za varijablu spol nisu bila unaprijed postavljena očekivanja. Potencijalni razlozi zbog kojih ispitanici u braku izražavaju manju spremnost na plaćanje mogu biti povezani s financijskim teretima koji ponekad prate bračnu zajednicu, poput otplaćivanja kredita ili dodatnih obaveza kao što su skrb o roditeljima ili partneru koji možda nije zaposlen. Rezultati regresijskih modela pokazuju da dohodak kućanstva nema statistički značajan utjecaj na spremnost na plaćanje. Jedno moguće objašnjenje ove situacije je da su iznosi spremnosti za plaćanje relativno niski u usporedbi s ukupnim dohotkom kućanstva (udio spremnosti na plaćanje u dohotku kućanstva iznosi 0,13 %). Nadalje, kad su u pitanju ozbiljna zdravstvena stanja poput karcinoma ili rijetkih bolesti, ljudi se često zadužuju ili prodaju imovinu. Važno je napomenuti da su u upitniku bile uključene samo varijable dohodak kućanstva i osobni dohodak ispitanika, a ne i bogatstvo. Uključivanje bogatstva kao dodatne varijable možda bi omogućilo bolje razumijevanje dobivenih rezultata (Steigenberger i sur., 2022).

Ograničenja EoL-VOLY istraživanja

Potrebno je uzeti u obzir nekoliko ograničenja istraživanja vezanih uz EoL-VOLY vrijednosti, koja uključuju: (1) dizajn istraživanja, (2) neproporcionalnost dobivenih rezultata, (3) potencijalno strategijsko ponašanje ispitanika, (4) numeričku pismenost ispitanika, (5) primijenjenu društveno-individualnu perspektivu ispitanika te (6) utjecaj budućih ekonomskih, gospodarskih i političkih promjena.

Kao i kod svih istraživanja izrečenih preferencija, ne može se sa 100 % sigurnosti tvrditi da su ispitanici dobro razumjeli hipotetske scenarije i/ili izrazili WTP vrijednost na koju bi se zaista obvezali (Sunstein i Thaler, 2003; Pinto-Prades i Abellan- Perpiñan, 2012). Međutim, WTP procjene pokazale su se teorijski valjanima pa navedeno ne predstavlja problem u ovom istraživanju. Nadalje, hipotetski scenariji nisu uključivali dob pacijenata. Pretpostavlja se da bi vrijednosti EoL-VOLY-ja bile relativno veće u djece u odnosu na starije osobe (kao što je to slučaj kod WTP per QALY procjene). S obzirom na to da dob nije službeni kriterij za određivanje prioriteta ni u jednoj od europskih smjernica troškovne učinkovitosti (Németh i sur., 2022), dob pacijenata nije uključena u istraživanje. Također, važno je istaknuti da u dizajnu istraživanja nije bilo razlikovanja između različitih vrsta raka ili drugih bolesti pri procjeni zdravstvenih stanja, što bi moglo biti važno jer različite vrste raka ili druge bolesti mogu imati različite učinke na trajanje života. Kao i kod WTP per QALY-ja, dobiveni rezultati neproporcionalni su s obzirom na trajanje života. Prethodne studije koje su istraživale novčanu vrijednost poboljšanja zdravlja susrele su se s istim situacijama (Haninger i Hammitt, 2011; Bobinac i sur., 2012). Ograničenjima vezanim uz potencijalno strategijsko ponašanje ispitanika, njihovu numeričku pismenost, primijenjenu društveno-individualnu perspektivu ispitanika te utjecaj budućih ekonomskih, gospodarskih i političkih promjena pristupilo se na način opisan u dijelu 6.1. Važno je istaknuti da svrha ovih rezultata nije pružiti empirijsko opravdanje za uvođenje praga troškovne učinkovitosti po jedinici EoL-VOLY. Istraživanjem se nastojalo utvrditi vrednuje li hrvatsko stanovništvo terminalna stanja pacijenta različito, ovisno o vrsti bolesti od koje pacijent boluje. Kao što je to vidljivo iz rezultata u dijelu 5.3., ispitanicima nije važna vrsta bolesti od koje pacijent umire.

Doprinos istraživanja

Cilj rezultata o vrijednosti jedinice EoL-VOLY jest pridonijeti literaturi o vrednovanju zdravlja i dugovječnosti, posebno u raspravama o odgovarajućem pragu troškovne učinkovitosti za terapije na kraju života, poput metastatskih bolesti kakvih dosad nije bilo u Hrvatskoj. Istraživanjem se također nastoji se pridonijeti raspravama o opravdanosti premije za rak i/ili rijetke bolesti u odnosu na druge teške bolesti (Viscusi i sur., 2014; Shah, 2018; Aggarwal i sur., 2017; McCabe i sur., 2005; Obradovic, Mrhar i Kos, 2009; Markiewicz, 2021; Ye i sur., 2022; Ye i sur., 2021) te postojanju posebnih fondova za financiranje lijekova namijenjenih tim stanjima. U regresijskim modelima uključene su dvije dodatne varijable

koje dosad nisu bile standardne u prethodnim istraživanjima: status vlasnika samostalne djelatnosti ili obrta i nedovoljno visoka izdvajanja za zdravstvo (vidjeti dio 6.1.). Kao i kod WTP per QALY-ja, vrijednosti EoL-VOLY-ja procijenjene su iz društveno-individualne perspektive. U ovim je scenarijama također primijenjeno financiranje izvan javnozdravstvenog proračuna u obliku dodatnog poreza te je uključeno i pitanje rizika. Na kraju, ovo istraživanje predstavlja prve procjene EoL-VOLY-ja za Hrvatsku i jugoistočnu Europu općenito.

Buduća EoL-VOLY istraživanja

Buduća istraživanja EoL-VOLY vrijednosti mogla bi se usredotočiti na: (1) izmjene u dizajnu istraživanja, (2) generalizaciji EoL-VOLY rezultata, (3) istraživanje o minimalnom produljenju trajanja života kako bi lijek bio uvršten na listu lijekova te (4) utjecaj tehnoloških inovacija na EoL-VOLY. Prvo, kao i kod WTP per QALY istraživanja, u scenarije bi se mogle uključiti i nuspojave novog lijeka, kao i nuspojave postojeće terapije. Fokus ovog istraživanja bio je na EoL-VOLY jedinici i za potrebe ovog istraživanja nije bilo važno o kojoj je vrsti raka riječ. Međutim, važno je napomenuti da nije sasvim sigurno jesu li ispitanici u obzir uzimali rak kao općenitu bolest ili specifičnu vrstu raka pri vrednovanju zdravstvenih stanja. Stoga bi u budućim istraživanjima bilo zanimljivo istražiti hoće li ispitanici dodjeljivati različite vrijednosti ovisno o vrsti raka. Također, stanja na kraju života, osim lijekova, zahtijevaju različite zdravstvene intervencije poput kirurških zahvata, što bi također bilo korisno istražiti. Drugo, kao što je vidljivo iz dijela 3.2.5.2., mnogo je manje istraživanja koja se bave produljenjem života u odnosu na istraživanja koja se bave kvalitetom života. Provedbom istraživanja koji se odnosi na EoL-VOLY jedinicu u susjednim državama, ali i državama središnje i istočne Europe, zasigurno bi se pridonijelo generalizaciji rezultata. Treće, bilo bi korisno istražiti postoji li donja granica produljenja života koja bi trebala biti zadovoljena kako bi lijek bio uvršten na listu lijekova. Primjerice, za terminalna stanja u svojim smjernicama NICE (2009) navodi da bi lijek trebao produljiti život za minimalno tri mjeseca. Četvrto, moglo bi se istražiti kako tehnološke inovacije poput telemedicine utječe na percepciju i vrijednost EoL-VOLY-ja.

6.3. Preporuke za unaprjeđenje okvira za odlučivanje o uvrštenju lijekova na listu lijekova u Republici Hrvatskoj: o primjeni ekonomskih evaluacija

HZZO provodi različite politike s ciljem smanjenja i bolje kontrole troškova lijekova, uključujući referiranje cijena, politike generičkih lijekova, listu lijekova, politike usmjerene na smanjivanje propisivanja lijekova od liječnika i sporazume o upravljanom uvođenju lijekova. Države središnje i istočne Europe, među kojima je i Republika Hrvatska, uglavnom su u svojim politikama lijekova usmjerene na smanjenje i kontrolu troškova lijekova (Rotar i sur., 2018), što je iz perspektive ograničenog proračuna i više nego opravdano. Međutim,

nedostaje naglasak na postizanju bolje vrijednosti za uloženi novac i bolje planiranje buduće potrošnje javnozdravstvenih sredstava (World Bank, 2020). HZZO ulaže značajne resurse na analizu i ocjenu pristigle dokumentacije o lijekovima koji se apliciraju na listu lijekova, ali nema čvrstu (metodološku) osnovu za usporedbu troškovne učinkovitosti lijekova u hrvatskom kontekstu. Bez te osnove (praga troškovne učinkovitosti između ostalog), nije moguće pouzdano utvrditi je li lijek troškovno učinkovit za razinu korisnosti koju donosi u hrvatskom kontekstu.

Pri podnošenju zahtjeva za uvrštenje lijeka na listu lijekova, proizvođač lijeka / nositelj odobrenja dužan je izraditi studiju utjecaja na proračun. Ovom studijom, kroz analizu različitih scenarija, procjenjuju se ekonomske posljedice uvođenja određenog lijeka na tržište. Studija pruža informacije o kratkoročnim (trogodišnjim) financijskim posljedicama uvođenja novog lijeka (Chung, de Francesco i Prinja, 2021; Pravilnik o mjerilima za stavljanje lijeka na listu lijekova). Međutim, lijekovi koji se financiraju iz javnozdravstvenog proračuna ostaju na listi dulje od tri godine te bi bilo uputno razmotriti i opciju izrade studije utjecaja na proračun i na petogodišnjoj razini. Uza samu studiju utjecaja na proračun, sastavni dio obavezne dokumentacije u budućnosti bi mogla biti i obvezna (a ne samo opcionalna) analiza troškovne učinkovitosti za Hrvatsku (trenutačno nositelj odobrenja može dostaviti i CEA analizu izrađenu za potrebe neke druge europske države, ali bez potrebe prilagodbe troškova i kliničke prakse hrvatskom kontekstu). Za to su potrebni ne samo definirani pragovi troškovne učinkovitosti (jedinstveni ili diferencirani) nego i jasne upute vezane uz metodologiju, kao i resursi (znanje) potrebni za ispravnu interpretaciju često vrlo složenih analiza troškovne učinkovitosti koje uključuju složene modele. Analiza pruža informacije o dugoročnim troškovima i koristima novog lijeka u usporedbi s referentnim lijekom (Chung, de Francesco i Prinja, 2021; Leelahavarong, 2014). Integracija dokaza iz oba pristupa (analize troškovne učinkovitosti i studije utjecaja na proračun) omogućila bi sistematičnije i informiranije donošenje odluka o financiranju novih lijekova, izravno uzimajući u obzir aspekte dostupnosti, pravednosti, troškovne kao i kliničke učinkovitosti, ali i etičke implikacije (Chung, de Francesco i Prinja, 2021; Bilinski i sur., 2017; Petrou, 2021).

Unatoč tomu što postoji niz smjernica i preporuka za izradu studije utjecaja na proračun, njezine rezultate potrebno je oprezno tumačiti. Studija utjecaja na proračun može biti podložna pozitivnoj pristranosti, što potencijalno rezultira precjenjivanjem troškova te dovodi u pitanje točnost i pouzdanost procjena (Snider i sur., 2019). Pri njezinoj primjeni bitno je uzeti u obzir metodološke izazove koji uključuju procjenu ozbiljnost bolesti, odnosno zdravstvenog stanja, njezino liječenje te obrasce ponašanja pacijenata (Ghabri i Mauskopf, 2018), veličinu populacije, promjene u prelasku ili prekidu liječenja te povezane troškove lijekova za kronična stanja (Mauskopf i Earnshaw, 2016; Nuijten, Mittendorf i Persson, 2011) s obzirom na to da oni mogu rezultirati precjenjivanjem ili podcjenjivanjem utjecaja

novog lijeka na proračun. Modeliranje utjecaja na proračun iznimno je složeno, pogotovo kad je riječ o novim terapijama čija buduća upotreba ili stvarni učinci nisu dobro poznati. Budući da studiju utjecaja na proračun izrađuju proizvođači lijeka ili nositelji odobrenja, postoji mogućnost prilagodbe rezultata kako bi se naglasile kratkoročne uštede prouzročene novim, skupim lijekovima (van de Vooren i sur., 2014). Pri izradi studije utjecaja na proračun za lijekove za teške bolesti korisno je istražiti kako opsežni programi upravljanja bolestima utječu na proračun, umjesto fokusiranja isključivo na ekonomsku isplativost pojedinačnih lijekova (detaljnije: Rudea i sur., 2020).

Kao i studija utjecaja na proračun, i analiza troškova i koristi suočavaju se s nekoliko ključnih izazova u primjeni. Poteškoće uključuju moralne i subjektivne procjene te distribucijske prosudbe. Osnovna ideja analize troškova i koristi jest odabrati opcije koje su sveukupno povoljnije. Međutim, moralne, estetske i druge subjektivne procjene igraju ključnu ulogu u određivanju prioriteta i objektivnih funkcija. To su vrijednosne prosudbe koje razlikuju željeno od neželjenoga te njihov relativni značaj. Svaka potpuna analiza troškova i koristi nužno uključuje moralne ili druge neznanstvene procjene o relativnoj poželjnosti različitih dobara ili stanja svijeta te o relativnom značenju troškova i koristi za različite pojedince. Funkcioniranje analize troškova i koristi zahtijeva eksplicitne distribucijske procjene i razmatranje implikacija promjena za relativne vrijednosti različitih inputa i ishoda (Olson, 1976), a za čije su razumijevanje i tumačenje potrebna visoko specifična znanja koja predstavljaju jedan od preduvjeta za unaprjeđenje sustava procjene vrijednosti za novac, ulaganja u patentirane lijekove u Hrvatskoj.

Rezultati ovog istraživanja mogu biti korisni za donositelje odluka pri odlučivanju o financiranju novoga patentiranog lijeka u Hrvatskoj, ali i drugdje u jugoistočnoj Europi. Oni pokazuju da prag troškovne učinkovitosti ne bi trebao biti postavljen na razinu tri puta BDP, nego značajno niže, a za zdravstvene dobitke u pacijenata na kraju života, mogao bi i premašivati razinu tri puta BDP. Takve informacije dobivene ispitivanjem preferencija građana, ako predstavljaju input u odlučivanju, način su uključivanja javnosti i pacijenata u proces odlučivanja o financiranju lijekova iz javnozdravstvenog proračuna. U konačnici, građani financiraju zdravstveni sustav pa je pitanje njihove participacije u odlučivanju jedno od važnih, iako u Hrvatskoj zasad zapostavljenih pitanja (javni zdravstveni sustav većim dijelom financira iz doprinosa za zdravstveno osiguranje (oko 80 %) i prihoda iz državnog proračuna (oko 15 %) (HZZO, 2023a). Države poput Engleske, Škotske, Francuske, Njemačke i Poljske uključuju pacijente u proces odlučivanja o financiranju lijeka iz javnozdravstvenog proračuna, a dokazi koji se generiraju njihovim uključivanjem postaju dio ocjene lijeka (Bouvy i sur., 2020). Uključivanje javnosti i preferencija pacijenata u proces ekonomskih evaluacija lijekova značajno bi povećalo transparentnost trošenja javnih sredstava u zdravstvu i moglo bi potencijalno smanjiti napetosti između javnosti i donositelja

odluka. Da bi se integriralo mišljenje javnosti i pacijenta u proces odlučivanja, moglo bi se usvojiti najbolje prakse organizacije poput NICE-a i Scottish Medicines Consortium-a (Vončina, 2023). Scottish Medicines Consortium rabi osposobljeno osoblje za pripremu pacijenata za formalne povratne informacije o lijekovima, čime se minimalizira potencijalni utjecaj farmaceutske industrije na njihova mišljenja te se učinkovito uključuje perspektive javnosti i pacijenata u proces odlučivanja.

Eksplicitno određivanje (jedinstvenog ili diferenciranog) praga troškovne učinkovitosti pridonosi sistematičnosti i transparentnosti u odlučivanju o financiranju patentiranih lijekova. Trenutačno u Hrvatskoj nije uvijek jasno zašto se pojedini lijekovi financiraju iz javnih izvora (a drugi ne) jer HZZO ne pruža detaljna obrazloženja za uvrštavanje lijekova na listu lijekova, a negativno ocijenjeni prijedlozi argumentiraju se iznimno kratkim i standardiziranim obrazloženjima (Vončina, 2023; Vončina i sur., 2021).

7. ZAKLJUČAK

Troškovi zdravstvenih sustava, a pogotovo izdvajanja za lijekove kontinuirano rastu zbog pojave novih, inovativnih i sve skupljih lijekova, starenja stanovništva, porasta dohotka, očekivanja javnosti, rasta cijena liječničkih i bolničkih usluga. Porast troškova dovodi u pitanje ekonomsku i fiskalnu održivost zdravstvenog sustava i dostupnost zdravstvenih usluga za pacijente. Međutim, umjesto samog fokusa na obuzdavanje troškova, što je česta praksa država središnje i istočne Europe, potrebno je osigurati i uvjete za procjenu vrijednosti za novac intervencija i tehnologija koje se iz proračuna financiraju.

Pri odlučivanju o financiranju novog lijeka (ili evaluaciji postojećih) iz javnozdravstvenog proračuna, brojne europske države primjenjuju ekonomske evaluacije. Alat koji se najčešće rabi pri provedbi ekonomskih evaluacija u zdravstvu jest analiza troškovne učinkovitosti. Teorijska osnova analize nalazi se u ekonomiji blagostanja. Rezultati analize prikazuju se u obliku inkrementalnog omjera troškova i koristi koji se uspoređuje s unaprijed definiranim pragom troškovne učinkovitosti (jedinostvenim ili diferenciranim s obzirom na kriterije distributivne pravednosti) kako bi se utvrdila relativna troškovna učinkovitost lijeka. Prag troškovne učinkovitosti može se odrediti na dva načina – prag troškovne učinkovitosti na strani ponude i prag troškovne učinkovitosti na strani potražnje. Prvi predstavlja oportunitetni trošak rabljenja zdravstvenih resursa za određenu svrhu, a drugi spremnost na plaćanje za dodatnu jedinicu zdravlja. Oba imaju ograničenja; prvi zanemaruje društvene preferencije, a drugi ograničenost resursa. Prag troškovne učinkovitosti može se odrediti uporabom nekog vanjskog pokazatelja (primjena praga u rasponu od jedan do tri puta BDP-a po stanovniku), ali tada se zanemaruju i preferencije društva i ograničenost proračuna. Osnova za utvrđivanje praga troškovne učinkovitosti na strani potražnje jest ispitivanje monetarne vrijednosti jedinice zdravstvene koristi u različitim kontekstima, a to je i cilj ovog istraživanja.

U svrhu ostvarivanja cilja rada, provedeno je online istraživanje na reprezentativnom uzorku (N = 1500) s obzirom na dob (stariji od 18 godina), razinu obrazovanja, spol i regionalnu rasprostranjenost. Pri provođenju istraživanja rabljena je metoda uvjetovanog vrednovanja kojom se ispituju individualne novčane vrijednosti zdravstvenih programa ili stanja. Istraživala se spremnost na plaćanje za kvalitetom korigiranu dodatnu godinu života (engl. *Quality-adjusted life year*, QALY) i dodatnu godinu života na kraju života (engl. *Value of a Life-Year at the End of Live*, EoL-VOLY).

Prethodno primijenjen dizajn upitnika, koji se odnosi na izračun prosječne vrijednosti WTP per QALY-ja, rabljen je i u ovom istraživanju. Prosječna vrijednost WTP per QALY-ja u slučaju Republike Hrvatske iznosi 17 000 €, odnosno omjer WTP per QALY-ja i BDP-a po stanovniku iznosi 1,15. Pri procjeni WTP per QALY vrijednosti primijenjena su dva kriterija

distributivne pravednosti – težina bolesti izražena pomoću proporcionalnog manjka i dob pacijenata primatelja lijeka. Veće vrijednosti WTP per QALY-ja izražene su kod težih zdravstvenih stanja. Ispitanici su također zdravstvena poboljšanja kod djece vrednovali 16 % više u odnosu na dobno neutralnu skupinu pacijenata. Navedene razlike upućuju na to da je moguće kreirati različite pragove troškovne učinkovitosti temeljene na težini zdravstvenog stanja i dobi pacijenata. Na temelju toga u radu su predložena četiri praga troškovne učinkovitosti. Osim jedinstvenog praga troškovne učinkovitosti čija bi prosječna vrijednost mogla biti 17 000 €, predloženi pragovi troškovne učinkovitosti mogli bi se kretati od 16 777 € za najmanje teška zdravstvena stanja sve do 20 308 € za najteža zdravstvena stanja u djece.

S obzirom na to da se lijekovi namijenjeni liječenju karcinoma i rijetkih bolesti često financiraju iz posebnih fondova, istraživao se način na koji ispitanici vrednuju terminalna zdravstvena stanja te postoji li opravdani razlog za posebne fondove. Prosječna vrijednost EoL-VOLY jedinice u slučaju Republike Hrvatske, koja je također procijenjena iz društveno-individualne perspektive, iznosi 67 000 €, odnosno omjer EoL-VOLY-ja i BDP-a po stanovniku iznosi otprilike pet.

Rezultati istraživanja mogu biti korisni donositeljima odluka / kreatorima politika kao input u raspravi o primjerenoj visini praga troškove učinkovitosti. Premda HZZO provodi različite politike kontrole troškova povezanih s lijekovima, prije i nakon što se lijek nalazi na listi, i dalje se suočava s velikim porastom troškova za lijekove kao i njihovim pravovremenim podmirivanjem. Implicitno ili eksplicitno određivanje praga troškovne učinkovitosti omogućilo bi HZZO-u bolju pregovaračku poziciju ako bi njegova vrijednost bila relativno niža (kao što je vidljivo iz empirijskog istraživanja, monetarna vrijednost po QALY jedinici iznosi 1,15 BDP-a po stanovniku). To bi potencijalno rezultiralo većim zdravstvenim koristima uz istu količinu financijskih sredstava i povećala bi se transparentnost u procesu odlučivanja o financiranju lijekova.

S obzirom na to da je u ovom istraživanju rabljena metoda izrečenih preferencija, nije moguće sa stopostotnom sigurnosti tvrditi jesu li ispitanici dobro razumjeli hipotetske scenarije i/ili jesu li izraženi iznosi zaista oni na koje bi se obvezali. Smatra se da navedeno nije problem u ovom istraživanju jer su se WTP procjene pokazale teorijski valjanima i osjetljivima na skalu. Također, dobiveni rezultati neproporcionalni su s obzirom na kvalitetu života (u slučaju WTP per QALY procjene) i duljinu života (u slučaju EoL-VOLY procjene). Dobiveni rezultati su djelomično i očekivani, s obzirom na to da je to uočeno kod prethodnih studija koje su istraživale novčanu vrijednost poboljšanja zdravlja.

Monetarne vrijednosti QALY i EoL-VOLY jedinice predstavljaju prve procjene na području Republike Hrvatske, ali i jugoistočne Europe općenito. Bez obzira na to što države poput

Mađarske, Litve i Latvije (Tablica 6), kao i pojedina istraživanja u kojima se utvrđuje isplativost financiranja nove zdravstvene tehnologije, rabe prag troškovne učinkovitosti u rasponu do jedan do tri puta BDP-a po stanovniku, ovim istraživanjem dokazuje se da ne postoji empirijska podloga za primjenu takvog praga troškovne učinkovitosti u Republici Hrvatskoj. U slučaju Republike Hrvatske primjena praga troškovne učinkovitosti koji iznosi tri puta BDP po stanovniku (kao što je to bila nekadašnja preporuka WHO-a), dovela bi do precijenjene vrijednosti praga troškovne učinkovitosti i time dodatno oslabila ulogu ekonomskih evaluacija u procesu odlučivanja o uvrštenju lijekova na listu HZZO-a te pregovaraču poziciju pri utvrđivanju konačne cijena lijekova.

Kao što su i sami ispitanici istaknuli u otvorenom pitanju na kraju upitnika, ali kao što je to otkriveno i iz ponašanja javnosti pri zahtijevanju da se određeni lijek financira iz javnih izvora, veća transparentnost u izvješćivanju o tome zašto se određeni lijek (ne)financira iz javnozdravstvenog proračuna mogla bi povećati povjerenje u javnozdravstveni sustav Republike Hrvatske. Detaljna objašnjenja o tome zašto se lijek (ne)financira iz javnozdravstvenog proračuna mogla bi biti napisana tako da ih razumije šira javnost.

Pravilnik o mjerilima za stavljanje lijekova na listu lijekova mogao bi se unaprijediti na najmanje dva načina – uvođenjem obvezne izrade analize troškovne učinkovitosti za Republiku Hrvatsku te s tim povezanom implementacijom praga troškovne učinkovitosti. Osim toga, pri odlučivanju o financiranju novog lijeka iz javnozdravstvenog proračuna, u obzir bi se trebala uzeti i mišljenja javnosti te pacijenata koji su upoznati s djelovanjem lijeka. Tako bi se mogli riješiti izazovi povezani s načinom izračuna vrijednosti QALY-ja jer bi se u obzir uzimali i društveni i socijalni utjecaji lijeka. Izračunate monetarne vrijednosti zdravlja u ovom radu predstavljaju prijedloge za kreatore politika, a njihova eksplicitna ili implicitna aplikacija ovisi o ciljevima koje kreatori politika nastoje ostvariti.

LITERATURA

- (1) Adler, M. D. (2010) 'Contingent valuation studies and health policy', *Health Economics, Policy and Law*, vol. 5, pp. 123–131, <https://doi.org/10.1017/s1744133109990028>
- (2) Adler, M. D. (2019) *Measuring Social Welfare: An Introduction*, online edition, Oxford Academic, New York, pogledano: 17. 10. 2023., online: <https://doi.org/10.1093/oso/9780190643027.001.0001>
- (3) Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), pogledano: 16. 3. 2024., online: https://www2.aotm.gov.pl/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf
- (4) Aggarwal, A., Fojo, T., Chamberlain, C., Davis, C., Sullivan, R. (2017) 'Do patient access schemes for high-cost cancer drugs deliver value to society? – lessons from the NHS Cancer Drugs Funds', *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*, vol. 28, no. 8, pp. 1738–1750, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx110>
- (5) Ahlert, M., Breyer, F., Schwettmann, L. (2016) 'How you ask is what you get: Framing effects in willingness to pay for a QALY', *Social Science & Medicine*, vol. 150, pp. 40–48, <https://dx.doi.org/10.1016/j.socscimed.2015.11.055>
- (6) Ainy, E., Soori, H., Ganjali, M., Le, H., Baghfalaki, T. (2014) 'Estimating Cost of Road Traffic Injuries in Iran Using Willingness to Pay (WTP) method', *Plos one*, vol. 9, no. 12, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0112721>
- (7) Ajzen, I., Brown, T. C., Rosenthal, L. H. (1996) 'Information Bias in Contingent Valuation: Effects of Personal Relevance, Quality of Information, and Motivational Orientation', *Journal of Environmental Economics and Management*, vol. 30, pp. 43–57, <https://doi.org/10.1006/jeem.1996.0004>
- (8) Akoglu, H. (2018) 'User's guide to correlation coefficients', *Turkish Journal of Emergency Medicine*, vol. 18, no. 3, pp. 91–93, <https://doi.org/10.1016/j.tjem.2018.08.001>
- (9) Albertsen, A. (2022) 'Rare diseases in healthcare priority setting: should rarity matter?', *Journal Med Ethics*, vol. 48, no. 9, pp. 624–628, <https://doi.org/10.1136/medethics-2020-106978>
- (10) Alessie, R. J. M., Angelini, V., Mierau, J. O., Viluma, L. (2020) 'Moral hazard and selection for voluntary deductibles', *Health Economics*, vol. 29, no. 10, pp. 1251–1269, <https://doi.org/10.1002/hec.4134>

- (11) Amador, F. J., Gonzales, R. M., de Dios Ortzzar, J. (2005) 'Preference heterogeneity and willingness to pay for travel time savings', *Transportation*, vol. 32, pp. 627-647, <https://doi.org/10.1007/s11116-005-3734-y>
- (12) AMCP Format for Formulary Submissions (2020) Guidance on Submission of Pre-approval and Post-approval Clinical and Economic Information Evidence, pogledano: 16. 3. 2024., online: https://www.amcp.org/sites/default/files/2019-12/AMCP_Format%204.1_1219_final.pdf
- (13) Anand, P. (2005) 'Capabilities and health', *Journal of Medical Ethics*, vol. 31, pp. 299-303, <https://doi.org/10.1136/jme.2004.008706>
- (14) Anand, S., Hanson, K. (1997) 'Disability-adjusted life years: a critical review', *Journal of Health Economics*, vol. 16, no. 6, pp. 685-702, [https://doi.org/10.1016/S0167-6296\(97\)00005-2](https://doi.org/10.1016/S0167-6296(97)00005-2)
- (15) Andrade, G., Itoga, H., Linnes, C., Agrusa, J., Lema, J. (2021) 'The Economic Sustainability of Culture in Hawai'i: Tourists' Willingness to Pay for Hawaiian Cultural Experiences', *Risk and Financial Management*, vol. 14, no. 9, <https://doi.org/10.3390/jrfm14090420>
- (16) Arcaya, M. C., Arcaya, A.L., Subramanian, S.V. (2015) 'Inequalities in health: definitions, concepts and theories', *Global Health Action*, vol. 24, no. 8, <https://doi.org/10.3402/gha.v8.27106>
- (17) Arrow, J. K. (1999) 'Amartya K. Sen's Contributions to the Study of Social Welfare', *The Scandinavian Journal of Economics*, vol. 101, no. 2, pp. 163-172, <https://www.jstor.org/stable/3440690>
- (18) Arrow, K., Solow, P.R., Portney, E.E., Leamer, R.R., Schuman, H. (1993) *Report of the NOAA Panel on Contingent Valuation*, *National Oceanic and Atmospheric Administration*, pogledano: 20.9.2023., online: https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/4473366/mod_folder/intro/Arow_WTP.pdf
- (19) Arrow, K. J. (1950) 'A Difficulty in the Concept of Social Welfare', *Journal of Political Economy*, vol. 58, no. 4, pp. 328-346, <https://www.jstor.org/stable/1828886>
- (20) Arrow, K. J. (1951) 'Alternative Approaches to the Theory of Choice in Risk-Taking Situations', *Econometrica*, Vol. 19, No. 4, pp. 404-437, <https://doi.org/10.2307/1907465>
- (21) Arrow, K. J. (1963) 'Uncertainty and the Welfare Economics of Medical Care', *The American Economic Review*, vol. 53, no. 5, pp. 941-973, <https://www.jstor.org/stable/1812044>
- (22) Arrow, K. J. (1968) 'The Economics of Moral Hazard: Future Comment', *The American Economic Review*, vol. 58, no. 3, pp. 537-539, <https://www.jstor.org/stable/1813786>

- (23) Arrow, K. J. (1972) 'Gifts and Exchanges', *Philosophy & Public Affairs*, vol. 1, no. 4, pp. 343-362, <https://www.jstor.org/stable/2265097>
- (24) Arrow, K. J. (1974a) 'General Economic Equilibrium: Purpose, Analytic Techniques, Collective Choice', *The American Economic Review*, vol. 64, no. 3, pp. 253-272, <https://www.jstore.org/stable/108881>
- (25) Arrow, K. J. (1974b) 'The Use of Unbounded Utility Functions in Expected-Utility Maximization: Response', *The Quarterly Journal of Economics*, vol. 88, no. 1, pp. 136-138, <https://www.jstor.org/stable/1881800>
- (26) Arrow, K. J. (1977a) 'Extended Sympathy and the Possibility of Social Choice', *The American Economic Review*, vol. 67, no. 1, Papers and Proceeding of the Eight-ninth Annual Meeting of the American Economic Association, pp. 219-225, <https://www.jstor.org/stable/1815907>
- (27) Arrow, K. J. (1977b) 'Current Developments in the Theory of Social Choice', *Social Research*, vol. 44, no. 4, pp. 607-622, <https://www.jstor.org/stable/40971168>
- (28) Arrow, K. J. (1994) 'Methodological Individualism and Social Knowledge', *The American Economic Review*, vol. 84, no. 2, Papers and Proceedings of the Hundred and Sixth Annual Meeting of the American Economic Association, pp. 1-19, <https://www.jstor.org/stable/2117792>
- (29) Arrow, K. J., Debreu, G. (1954) 'Existence of an Equilibrium for a Competitive Economy', *Econometrica*, vol. 22, no. 3, pp. 265-290, <https://www.jstor.org/1907353>
- (30) Arroyos-Calvera, D., Covey, J., Loomes, G., McDonald, R. (2019) 'The efficiency-equity trade-off, self-interest, and moral principles in health and safety valuation', *Social Science & Medicine*, vol. 238, <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2019.112477>
- (31) Artusi, R., Verderio, E., Marubini, E. (2002) 'Bravais-Pearson and Spearman Correlation Coefficients: Meaning, Tests of Hypothesis and Confidence Interval', *The International Journal of Biological Markers*, vol. 17, no. 2, pp. 148-151, <https://doi.org/10.1177/172460080201700213>
- (32) Attema, A. E., Brouwer, W.B.F., Claxton, K. (2018) 'Discounting in Economic Evaluation', *Pharmacoeconomics*, vol. 36, no. 7, pp. 745-758, <https://doi.org/10.1007%2Fs40273-018-0672-z>
- (33) Australian Government Department of Health and Aged Care (2020) Procedure guidance for listing medicines on the Pharmaceutical Benefits Scheme, pogledano: 16. 3. 2024., online: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/procedure-guidance/files/Procedure-guidance-for-listing-medicines-on-the-Pharmaceutical-Benefits-Scheme-v2.5.pdf>
- (34) Australian Government Department of Health and Aged Care (2024) Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) Membership, pogledano: 16. 3. 2024., online: <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/participants/pbac>

- (35) Babrow, A.S., Kasch, C.R., Ford, L.A. (1998) 'The Many Meanings of Uncertainty in Illness: Toward a Systematic Accounting', *Health Communication*, vol. 10, no. 1, pp. 1-23, https://doi.org/10.1207/s15327027hec1001_1
- (36) Báez-Montenegro, A., Bedate, A. M., Herro, L.C., Sanz, J. A. (2012) 'Inhabitants' Willingness to Pay for Cultural Heritage: A Case Study in Valdivia, Chile, Using Contingent Valuation', *Journal of Applied Economics*, vol. 15, no. 2, pp. 235-258, [https://doi.org/10.1016/S1514-0326\(12\)60011-7](https://doi.org/10.1016/S1514-0326(12)60011-7)
- (37) Baker, R., Robinson, A. (2003) 'Responses to standard gambles: are preferences 'well constructed'?', *Health Economics*, vol. 13, no. 1, pp. 37-48, <https://doi.org/10.1002/hec.795>
- (38) Baker, R. E., Mahmud, A. S., Miller, I. F., Rajeev, M., Rasambainarivo, F., Rice, B. L., Takahashi, S., Tatem, A.J., Wagner, C. E., Wang, L.-F., Wesolowski, A., Metcalf, J. E. (2022) 'Infectious disease in an era of global change', *Nature reviews microbiology*, vol. 20, pp. 193-205, <https://doi.org/10.1038/s41579-021-00639-z>
- (39) Baltagi, B. H., Moscone, F. (2010) 'Health care expenditure and income in the OECD reconsidered: Evidence from panel data', *Economic Modelling*, vol. 27, no. 4, pp. 804-811, <https://doi.org/10.1016/j.econmod.2009.12.001>
- (40) Barkat, K., Sbia, R., Maouchi, Y. (2019) 'Empirical Evidence on the Long and Short Run Determinants of Health Expenditure in the Arab World', *The Quarterly Review of Economics and Finance*, vol. 73, no. C, pp. 78-87, <https://doi.org/10.1016/j.qref.2018.11.009>
- (41) Barnsbee, L., Barnett, A. G., Halton, K., Nghiem, S. (2018) *Cost-effectiveness*, in Gregory, S. D., Stevens, M. C., Fraser, J. F. (ed) *Mechanical Circulatory and Respiratory Support*, pp. 749-772, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-810491-0.00024-2>
- (42) Barreto, T., Jetty, A., Eden, A. R., Petterson, S., Bazemore, A., Peterson, L. E. (2021) 'Distribution of Physician Specialties by Ruralness', *Journal of Rural Health*, vol. 37, no. 4, pp. 714-722, <https://doi.org/10.1111/jrh.12548>
- (43) Barros, P. (2010) *Pharmaceutical policies in European countries*, Dor, A. (Ed.) *Pharmaceutical Markets and Insurance Worldwide (Advances in Health Economics and Health Services Research, Vol. 22)*, Emerald Group Publishing Limited, Leeds, pp. 3-27. [https://doi.org/10.1108/S0731-2199\(2010\)0000022004](https://doi.org/10.1108/S0731-2199(2010)0000022004)
- (44) Basu, S., Andrews, J., Kishore, S., Panjabi, R., Stuckler, D. (2012) 'Comparative Performance of Private and Public Healthcare Systems in Low- and Middle Income Countries: A Systematic Review', *PLoS Med*, vol. 9, no. 6, <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001244>

- (45) Bateman, I.J., Jones, A.P. (2003) 'Contrasting Conventional with Multi-Level Modeling Approaches to Meta-Analysis: Expectation Consistency in U.K. Woodland Recreation Values', *Land Economics*, vol. 79, no. 2, pp. 235–258, pogledano: 12.10.2022., online: <https://ideas.repec.org/a/uwp/landec/v79y2003i2p235-258.html>
- (46) Bayoumi, A.M. (2004) 'The Measurement of Contingent Valuation for Health Economics', *Pharmacoeconomics*, vol. 22, no. 11, pp. 691-700, <https://doi.org/1170-7690/04/0011-0691>
- (47) Bazarbashi, S., De Vol, E. B., Maraiki, F., Al-Jedai, A., Ali, A. A., Alhammad, A. M., Aljuffali, I. A., & Iskedjian, M. (2020) 'Empirical Monetary Valuation of a Quality-Adjusted Life-Year in the Kingdom of Saudi Arabia: A Willingness-to-Pay Analysis', *Pharmacoeconomics - Open*, vol. 4, no. 4, pp. 625–633. <https://doi.org/10.1007/s41669-020-00211-0>
- (48) Behera, D. K., Dash, U. (2018) 'Healthcare Financing in South-East Asia: Does Fiscal Capacity Matter?', *International Journal of Healthcare Management*, vol. 13, no. 4, pp. 1–10, <https://doi.org/10.1080/20479700.2018.1548159>
- (49) Ben-Akiva, M., McFadden, D., Train, K. (2019) 'Foundations of Stated Preference Elicitation: Consumer Behaviour and Choice-based Conjoint Analysis', *Foundations and Trends in Econometrics*, vol. 10, no. 1–2, pp. 1–144, pogledano: 31. 1.2024., online: <https://www.nowpublishers.com/article/Details/ECO-036>
- (50) Berdud, M., Drummond, M., Towse, A. (2020) 'Establishing a reasonable price for an orphan drug', *Cost effectiveness and Resource Allocation*, vol. 18, no. 31, <https://doi.org/10.1186/s12962-020-00223-x>
- (51) Beresniak, A., Russell, A.S., Haraouui, B., Bessette, L., Bombardier, C., Duru, G. (2007) 'Advantages and limitations of utility assessment methods in rheumatoid arthritis', *Journal of Rheumatology*, vol. 34, no. 11, pp. 2193–2200, pogledano: 12. 2. 2024., online: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17937471/>
- (52) Bergson, A. (1938) 'A Reformulation of Certain Aspects of Welfare Economics', *The Quarterly Journal of Economics*, vol. 52, no. 2, pp. 310–334, <https://doi.org/10.2307/1881737>
- (53) Bergson, A. (1954) 'On the Concept of Social Welfare', *The Quarterly Journal of Economics*, vol. 68, no. 2, pp. 233–252, <https://doi.org/10.2307/1884448>
- (54) Bertram, M. Y., Lauer, J. A., Stenberg, K., Torres Edejer, T. T. (2021) 'Methods for the Economic Evaluation of Health Care Interventions for Priority Setting in the Health System: An Update From WHO CHOICE', *International Journal of Health Policy and Management*, vol. 10, no. 11, pp. 673–677, <https://doi.org/10.34172/ijhpm.2020.244>
- (55) Bertram, MY, Lauer, JA, de Joncheere, K, Edejer, T, Hutubessy, R, Kieny, M-P & Hill, SR (2016) 'Cost-effectiveness threshold: pros and cons', *Bull World Health Organization*, vol. 94, pp. 925–930, <http://dx.doi.org/10.2471/BLT.15.164418>

- (56) Bevan, G., Helderman, J.K., Wilsford, D. (2010) 'Changing choices in health care: implications for equity, efficiency and cost', *Health Econ Policy Law*. Vol., 5, no. 3, pp. 251–67. <https://doi.org/10.1017/S1744133110000022>.
- (57) Bevans, R. (2023) *Choosing the Right Statistical Test | Types & Examples*, pogledano: 16. 10. 2023., online: [Choosing the Right Statistical Test | Types & Examples \(scribbr.com\)](#)
- (58) Beveridge, W. (1948) Social Insurance and allied services, *His Majesty's Stationery Office*, London, pogledano: 10. 10. 2023., online: [1 \(bbc.co.uk\)](#)
- (59) Bilinski, A., Neumann, P., Cohen, J., Thorat, T., McDaniel, K., Salomon, J.A. (2017) 'When cost-effective interventions are unaffordable: Integrating cost-effectiveness and budget impact in priority setting for global health programs', *PLoS Medicine*, vol. 14, no. 10, <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002397>
- (60) Blau, J. H. (1975) 'Liberal Values and Independence', *The Review of Economic Studies*, vol. 42, no. 3, pp. 395–401, <https://www.jstor.org/stable/2296852>
- (61) Bleichrodt H. (2002) 'A new explanation for the difference between time trade-off utilities and standard gamble utilities', *Health Economics*, vol. 11, pp. 447–456, <https://doi.org/10.1002/hec.688>
- (62) Bleichrodt, H., Doctor, J., Stolk, E. (2005) 'A nonparametric elicitation of the equity-efficiency trade-off in cost-utility analysis', *Journal of Health Economics*, vol. 24, pp. 655–678, <https://doi.org/10.1016/j.jhealeco.2004.10.001>
- (63) Bleichrodt, H., Pinto Prades, J. L. (2000) 'A parameter-free elicitation of the probability weighting function in medical decision analysis', *Management Science*, vol. 46, pp. 1485–1496, <https://www.jstor.org/stable/2661663>
- (64) Blicke, J., Beutels, P. (2021) 'Generating, Presenting, and Interpreting Cost-Effectiveness Results in the Context of Uncertainty: A Tutorial for Deeper Knowledge and Better Practice', *Medical Decision Making*, vol. 42, no. 12, <http://dx.doi.org/10.1177/0272989X211045070>
- (65) Bloom, D., Canning, D. (2003) 'Health as Human Capital and its Impact on Economic Performance', *The Geneva Papers on Risk and Insurance*, vol. 28, no. 2, pp. 304–315, pogledano: 15. 12. 2023., online: [*GENE225 304..315 \(psu.edu\)](#)
- (66) Bobinac, A. (2012) Economic evaluations of health technologies: insights into the measurement and valuation of benefits, Institute of Health Policy and Management, Erasmus University Rotterdam, The Netherlands, pogledano: 4. 1. 2023., online: <https://repub.eur.nl/pub/32245/Ana%20thesis.pdf>
- (67) Bobinac, A., Van Exel, J., Rutten, F. F. H., Brouwer, W. B. F. (2014) 'The value of a QALY: Individual willingness to pay for health gains under risk', *Pharmacoeconomics*, vol. 32, no. 1, pp. 75–86. <https://doi.org/10.1007/s40273-013-0110-1>

- (68) Bobinac, A., van Exel, N. J. A., Rutten, F. F. H., & Brouwer, W. B. F. (2012) 'GET MORE, PAY MORE? An elaborate test of construct validity of willingness to pay per QALY estimates obtained through contingent valuation', *Journal of Health Economics*, vol. 31, no. 1, pp. 158–168. <https://doi.org/10.1016/j.jhealeco.2011.09.004>
- (69) Bobinac, A., van Exel, N. J., Rutten, F. F. H., Brouwer, W. B. F. (2013) 'Valuing QALY gains by applying a societal perspective', *Health economics*, vol. 22, pp. 1272–1281, <https://doi.org/10.1002/hec.2879>
- (70) Bobinac, A., van Exel, N. J. A., Rutten, F. F. H., Brouwer, W. B. F. (2010) 'Willingness to pay for a Quality-Adjusted life-year: The individual perspective', *Value in Health*, vol. 13, no. 8, pp. 1046–1055. <https://doi.org/1098-3015/10/1046>
- (71) Bobinac, A., van Exel, N. J. A., Rutten, F. F. H., Brouwer, W. B. F. (2012) 'Inquiry into the Relationship between equity Weights and the Value of the QALY', *Value in Health*, vol. 15, no. 8, pp. 1119–1126, <https://doi.org/10.1016/j.jval.2012.07.002>
- (72) Bognar, G. (2010) 'Does Cost Effectiveness Analysis Unfairly Discriminate against People with Disabilities?', *Journal of Applied Philosophy*, vol. 27, no. 4, <https://doi.org/10.1111/j.1468-5930.2010.00495.x>
- (73) Böhm, K., Schmid, A., Götz, R., Landwehr, C., Rothgang, H. (2013) 'Five types of OECD healthcare systems: Empirical results of a deductive classification', *Health Policy*, vol. 113, pp. 258–269, <https://dx.doi.org/10.1016/j.healthpol.2013.09.003>
- (74) Born, P. H., Sirmans, E. T. (2020) 'Restrictive Rating and Adverse Selection in Health Insurance', *Journal of Risk and Insurance*, vol. 87, no. 4, pp. 919–933. <https://doi.org/10.1111/jori.12282>
- (75) Bouvy, J. C., Cowie, L., Lovett, R., Morrison, D., Livingstone, H., Crabb, N. (2020) 'Use of Patient Preference Studies in HTA Decision Making: A NICE Perspective', *Patient*, vol. 13, no. 2, pp. 145–149, <https://doi.org/10.1007/s40271-019-00408-4>
- (76) Bowling, A. (1995) 'What things are important in people's lives? A survey of the public's judgements to inform scales of health-related quality of life', *Social Science Medicine*, vol. 41, no. 10, pp. 1447–1462, [https://doi.org/10.1016/0277-9536\(95\)00113-1](https://doi.org/10.1016/0277-9536(95)00113-1)
- (77) Boyle, K. J., Johnson, F. R., McCollum, D. W., Desvousges, W. H., Dunford, R. W., Hudson, S. P. (1996) 'Valuing Public Goods: Discrete versus Continuous Contingent-Valuation Responses', *Land Economics*, vol. 72, no. 3, pp. 381–396, <https://www.jstor.org/stable/3147204>
- (78) Bradley, K. L., Goetz, T., Viswanathan, S. (2018) 'Toward a Contemporary Definition of Health', *Military Medicine*, vol. 183, no. 3, pp. 204–207, <https://doi.org/10.1093/milmed/usy213>

- (79) Brasfield Kuder, L., Roeder, P.W. (1995) 'Attitudes toward Age-Based Health Care Rationing: A Qualitative Assessment', *Journal of Ageing and Health*, vol. 7, no. 2, <https://doi.org/10.1177/089826439500700207>
- (80) Brauer, C. A., Neumann, P. J. (2005) 'Quality-adjusted life years: how useful in medico economic studies', *Fundamental Clinical Pharmacology*, vol. 19, no. 6, pp. 603–607, <https://doi.org/10.1111/j.1472-8206.2005.00369.x>
- (81) Brazier, J., Ratcliffe, J., Salomon, J. A., Tsuchiya, A. (2017) *Measuring and Valuing Health Benefits for Economic Evaluation*, Second edition, Oxford University Press, United States of America.
- (82) Brazier, J., Roberts, J., Deverill, M. (2002) 'The estimation of preference-based measure of health from the SF-36', *Journal of Health Economics*, vol. 21, no. 2, pp. 271–292, [https://doi.org/10.1016/s0167-6296\(01\)00130-8](https://doi.org/10.1016/s0167-6296(01)00130-8)
- (83) Bridges, J. F. (2003) 'Stated preference methods in health care evaluation: an emerging methodological paradigm in health economics', *Applied Health Economics Health Policy*, vol. 2, no. 4, pp. 213–224, pogledano: 11. 10. 2023., online: [Stated preference methods in health care evaluation: an emerging methodological paradigm in health economics - PubMed \(nih.gov\)](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15044441/)
- (84) Brock, D.W., Daniels, N., Neumann, P. J., Siegel, J. E. (2017) 'Ethical and distributive consideration'. Panel on Cost-Effectiveness in Health and Medicine. Oxford University Press, New York, pp. 319–327, pogledano: 13. 10. 2023., online: https://books.google.com/books?hl=hr&lr=&id=iwYBDQAAQBAJ&oi=fnd&pg=PA319&ots=QPWbbDBYLa&sig=kgN_kqnGxfg_5ZqYgxFC4wCdy6Y
- (85) Brouwer, R., Brander, L., van Beukering, P. (2008) 'A convenient truth': air travel passengers' willingness to pay to offset their CO2 emissions', *Climate Change*, vol. 90, pp. 299–313, <https://doi.org/10.1007/s10584-008-9414-0>
- (86) Brouwer, W., van Baal, P., van Exel, J., Versteegh, M (2019) 'When is it too expensive? Cost-effectiveness threshold and healthcare decision-making', *European Journal of Health Economics*, vol. 20, no. 2, pp. 175–180, <https://doi.org/10.1007/s10198-018-1000-4>
- (87) Brouwer, W. B. F., van Exel, J. A., Baltussen, R. M. P. M., Rutten, F. F. H. (2006) 'A Dollar Is a Dollar Is a Dollar – or Is It?', *Value in Health*, vol. 9, no. 5, pp. 341–347, <https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2006.00123.x>
- (88) Brouwer, W., van Baal, P., van Exel, J., Versteegh, M. (2019) 'When is it too expensive? Cost-effectiveness thresholds and health care decision-making', *European Journal of Health Economics*, vol. 20, pp. 175–180, <https://doi.org/10.1007/s10198-018-1000-4>

- (89) Brouwer, W. B. F., Culyer, A. J., van Exel, N. J. A. and Rutten, F. F. H. (2008a) 'Welfarism vs. extra-welfarism', *Journal of Health Economics*, vol. 27, no. 2, pp. 325–338. <https://doi.org/10.1016/j.jhealeco.2007.07.003>
- (90) Brouwer, W. B. F., Koopmanschap, M. A. (2000) 'On the economic foundations of CEA. Ladies and gentlemen, take your positions!', *Journal of Health Economics*, vol. 19, pp. 439–459. [https://doi.org/10.1016/S0167-6296\(99\)00038-7](https://doi.org/10.1016/S0167-6296(99)00038-7)
- (91) Broz, T. (2014) Potrošnja lijekova i specifičnosti funkcioniranja tržišta lijekova, ur. Vehovec Maja, O zdravstvu iz ekonomske perspektive, Ekonomski institut Zagreb, <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:213:814643>
- (92) Bruckee, C., Noor, A., Sattenspiel, L. (2021) 'Thinking clearly about social aspects of infectious disease transmission', *Nature*, vol. 595, pp. 205–213, <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03694-x>
- (93) Buckingham K, Devlin N. (2006) 'A theoretical framework for TTO valuations of health', *Health Economics*, vol. 15, pp.1149–1154, <https://doi.org/10.1002/hec.1122>
- (94) Burcharth, H. F., Hawkins, S. J., Zanuttigh, B., Lamberti, A. (2007) 'Design tools related to socio-economics', *Environmental design Guidelines for Low Crested Coastal Structures*, pp. 347–374. <https://doi.org/10.1016/B978-008044951-7/50035-X>
- (95) Burkholder, R., Dougherty, J. S., Neves, L. A. (2018) 'ISPOR's Initiative on US Value Assessment Frameworks: An Industry Perspective', *Value in Health*, vol. 21, no. 2, pp. 173–175, <https://doi.org/10.1016/j.jval.2017.12.001>
- (96) Burkholder, R., Dougherty, J. S., Neves, L. A. (2018) 'ISPOR's Initiative on US Value Assessment Frameworks: An Industry Perspective', *Value in Health*, vol. 21, no. 2, pp. 173–175, <https://doi.org/10.1016/j.jval.2017.12.001>
- (97) Byrne, M. M., O'Malley, K., Suarez-Almazor, M. E. (2005) 'Willingness to pay per quality-adjusted life year in a study of knee osteoarthritis' *Medical Decision Making*, vol. 25, no. 6, pp. 655–666, <https://doi.org/10.1177/0272989X05282638>
- (98) CADTH (2017) CADTH Methods and Guidelines. Guidelines for the Economic Evaluation of Health Technologies: Canada, 4th Edition, pogledano: 16. 3. 2024., online: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/guidelines_for_the_economic_evaluation_of_health_technologies_canada_4th_ed.pdf
- (99) Callahan, D. (2012) 'Must We Ration Health Care for the Elderly?', *Journal of Law, Medicine & Ethics*, vol. 40, no. 1, pp. 10–16, <https://doi.org/10.1111/j.1748-720x.2012.00640.x>
- (100) Cameron A., Mantel-Teeuwisse A. K., Leufkens H. G. M., Laing R. O. (2012) 'Switching from originator brand medicines to generic equivalents in selected

- developing countries: How much could be saved?', *Value in Health*, vol.15, pp. 664–673, <https://doi.org/10.1016/j.jval.2012.04.004>
- (101) Campbell, J., Whittington, M. D., Pearson, S.D. (2023) 'An Alternative Measure of Health for Value Assessment: The Equal Value of Life-Year', *PharmacoEconomics*, vol. 41, no. 10, pp. 1175–1182, <https://doi.org/10.1007/s40273-023-01302-6>
- (102) Cantarero, D., Lago-Peñas, S. (2010) 'The Determinants of Health Care Expenditure: A Re-examination', *Applied Economics Letters*, vol. 17, no. 7, pp. 723–726. <https://doi.org/10.180/1350485082314437>
- (103) Capp, S., Savage, S., Clarke, V. (2001) 'Exploring distributive justice in health care', *Australian Health Review*, vol. 24, no. 2, pp. 40–44, <https://doi.org/10.1071/AH010040>
- (104) Carlson, J. J., Brouwer, E. D., Pharm, E. K., Phrarm, P. W., McQueen, R. B. (2020) 'Alternative Approaches to Quality-Adjusted Life-Year Estimation Within Standard Cost-Effectiveness Models: Literature Review, Feasibility Assessment, and Impact Evaluation', *Value in Health*, vol. 23, no. 12, pp. 1523–1533, <https://doi.org/10.1016/j.jval.2020.08.2092>
- (105) Carney, P. A., Elmore, J. G., Abraham, L. A., Gerrity, M. S., Hendrick, R. E., Taplin, S. H., Barlow, W. E., Cutter, G. R., Poplack, S. P., D'Orsi, C. J. (2004) 'Radiologist Uncertainty and the Interpretation of Screening', *Medical Decision Making*, vol. 24, no. 3, <https://doi.org/10.1177/0272989X04265480>
- (106) Carney, P. A., Yi, J. P., Abraham, L. A., Miglioretti, D. L., Aiello, E. J., Gerrity, M. S., Reisch, L., Berns, E. A., Sickles, E. A., Elmore, J. G. (2007) 'Reactions to Uncertainty and the Accuracy of Diagnostic Mammography', *Journal of General Internal Medicine*, vol. 22, pp. 234–241, <https://doi.org/10.1007/s11606-006-0036-9>
- (107) Carroll, C. L., Balkrishnan, R., Feldman, S. R., Fleischer, A. B., Manuel, J. C. (2005) 'The Burden of Atopic Dermatitis; Impact on the Patient, Family, and Society', *Paediatric Dermatology*, vol. 22, no. 3, pp. 192–199, pogledano: 20. 10. 2023., online: <https://doi.org/10.1002/pedw.10001>
- (108) Carson, R. T. (2000) 'Contingent Valuation: A User's Guide', *Environmental Science & Technology*, vol. 34, no. 8, pp. 1413–1418, <https://doi.org/10.1021/es990728j>
- (109) Carson, R. T. (2012) 'Contingent valuation: a practical alternative when prices aren't available', *Journal od Economic Prospect*, vol. 26, no. 4, pp. 27–42, <http://dx.doi.org/10.1257/jep.26.4.27>
- (110) Carson, R. T., Flores, N. E., Meade, N .F. (2000) 'Contingent valuation: controversies and evidence', Discussion paper 96–36R, pogledano: 28. 2. 2024., online: <https://escholarship.org/uc/item/75k752s7>

- (111) Castle, G., Kelly, B., Gathani, R. (2022) 'UK Aims for Faster and Fairer Access to Innovative Treatments as NICE Announces Major Changes to its Health Technology Appraisals Process, pogledano: 16. 5. 2023., online: <https://www.insideeulifesciences.com/2022/01/21/uk-aims-for-faster-and-fairer-access-to-innovative-treatments-as-nice-announces-major-changes-to-its-health-technology-appraisals-process/>
- (112) Castle, Kelly i Gathani, (2023) 'Pricing & Reimbursement Laws and Regulations 2023 | United Kingdom', Global Legal Insight, pogledano: 13. 3. 2024., online: <https://www.globallegalinsights.com/practice-areas/pricing-and-reimbursement-laws-and-regulations/united-kingdom>
- (113) Centres for Disease Control and Prevention (2000) Health, United States, 2009 with Special Feature on Medical Technology. US Department of Health and Human Services: Hyattsville, MD, pogledano: 11. 10. 2023., online: <https://www.cdc.gov/nchs/data/hus/hus09.pdf>
- (114) Chalkidou, K. (2012) 'Evidence and values: paying for end-of-life drugs in the British NHS', *Health Economics, Policy and Law*, vol. 7, no. 4, pp. 393–409, <https://doi.org/10.1017/S1744133112000205>
- (115) Charny, M. C., Lewis, P. A., Farrow, S. C. (1989) 'Choosing who shall not be treated in the NHS', *Social Science & Medicine*, vol. 28, no. 12, pp. 1331–1338, [https://doi.org/10.1016/0277-9536\(89\)90352-3](https://doi.org/10.1016/0277-9536(89)90352-3)
- (116) Chazal, P. E., Aymé, S. (2021) 'An Objective Approach to Identify Priority Rare Diseases for the Development of Solutions Reducing the Diagnostic Delay Based on French Data', *Frontiers in Pharmacology*, vol. 12, <https://doi.org/10.3389%2Ffphar.2021.734601>
- (117) Chen, P., Lee, Y. (2018) 'Willingness to Pay per Quality-Adjusted Life in Taiwan', *Value in Health*, vol. 21, no. 2, <https://doi.org/10.1016/j.jval.2018.07.691>
- (118) Cherla, A., Renwick, M., Jha, A., Mossialos, E. (2020) 'Cost-effectiveness of cancer drugs: Comparative analysis of the United States and England', *EClinical Medicine*, vol. 29–30, <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100625>
- (119) Chi, YL, Blecher, M, Blecher, M, Chalikidou, K, Culyer, A, Claxton, K, Edoka, I, Glassman, A, Kreif, N, Jones, I, Mirelman, AJ, Nadjib, M, Morton, A, Norheim, OF, Ochalek, J, Prinja, S, Ruiz, F, Teerawattananon, Y, Vassal, A & Winch, A (2020) 'What next after GDP-based cost effectiveness thresholds?', *Gates Open Res*, vol. 4, no. 176 <https://doi.org/10.12688/gatesopenres.13201.1>
- (120) Chien, Y.-L., Huang, C. J., Shaw, D. (2004) A General Model of Starting Point Bias in Double-Bounded Dichotomous Contingent Valuation Surveys, pogledano: 13. 2. 2024., online: <https://citeseerx.ist.psu.edu/document?repid=rep1&type=pdf&doi=6637334c37bf1367ffa6b7905aae57cce9e5f5d2>

- (121) Chilton, S., Jones-Lee, M., Metcalf, H., Nielsen, J. S., Baker, R., Donaldson, C., Mason, H., Mchugh, N., Mcdonald, R., Spackman, M., Moore, M., & Bateman, C. (2020) 'A scoping study on the valuation of risks to life and health: the monetary value of a life year (VOLY)', Final report, Health and Safety Executive, viewed: 13. 12. 2023., available at: <https://www.gov.uk/government/publications/valuation-of-risks-to-life-and-health-monetary-value-of-a-life-year-voly/a-scoping-study-on-the-valuation-of-risks-to-life-and-health-the-monetary-value-of-a-life-year-voly#key-messages>
- (122) Chin, R., Lee, B. Y. (2008) *Analysis of Data*, In: Principles and Practice of Clinical Trial Medicine, pp. 325–359, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-373695-6.00015-6>
- (123) Chipman, J. S. (2002) 'The Fundamental Theorems of Welfare Economics', pogledano: 18. 1. 2024., online: https://users.econ.umn.edu/~jchipman/econ4960/ftwe2_all.pdf
- (124) Chung, Y., de Francesco, M., Prinja, S. (2021) 'Systematic Literature Review of Guidelines on Budget Impact Analysis for Health Technology Assessment', *Applied Health Economics and Health Policy*, vol. 19, pp. 825–838, <https://doi.org/10.1007/s40258-021-00652-6>
- (125) Cleemput, I., Neyt, M., van de Sande, S., Thiry, N. (2012) Belgian Guidelines for economic evaluations and budget impact analyses: second edition. Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre(KCE), pogledano: 28. 2. 2024., online: https://kce.fgov.be/sites/default/files/2021-11/KCE_183_economic_evaluations_second_edition_Report_update.pdf
- (126) Coast, J. (2009) 'Maximisation in extra-welfarism: A critique of the current position in health economics', *Social Science & Medicine*, vol. 69, no. 5, pp. 786–792, <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2009.06.026>
- (127) Coast, J., Smith, R. D., Lorgelly, P. (2008) 'Welfarism, extra-welfarism and capability: the spread of ideas in health economics', *Soc Sci Med*, vol. 66, pp. 1190–1198. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2008.06.027>
- (128) Coast, J. (2004) 'Is economic evaluation in touch with society's health values?', *BMJ*, vol. 329, pp. 1233–1236, <https://doi.org/10.1136/bmj.329.7476.1233>
- (129) Cockerham, W. C., Hamby, B. W., Oaets, G.R. (2017) 'The Social Determinants of Chronic Disease', *American Journal of Preventive Medicine*, vol. 52, no. 1, pp. 5–12, <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2016.09.010>
- (130) Constantinos, A. (2014) 'A stated-preference study of the willingness-to-pay to reduce traffic risk in urban vs. rural roads', *European Transport Research Review*, vol. 6, pp. 31–42, <https://doi.org/10.1007/s12544-013-0103-3>
- (131) Constitution of World Health Organization (1948), pogledano: 10. 5. 2023., online: [Constitution of the World Health Organization \(who.int\)](https://www.who.int/about/constitution)

- (132) Cooksey, R.W. (2020) 'Descriptive Statistics for Summarizing Data. Illustrating Statistical Procedures: Finding Meaning in Quantitative Data', pp. 61–139, https://doi.org/10.1007/978-981-15-2537-7_5
- (133) Cookson, R., Drummond, M., Weatherly, H. (2009) 'Explicit incorporation of equity consideration into economic evaluation of public health interventions', *Health Economics, Policy and Law*, vol. 4, no. 2, pp. 231–245, <https://doi.org/10.1017/S1744133109004903>
- (134) Cookson, R., Mirelman, A. J., Griffin, S., Asaria, M., Dawkins, B., Norheim, O. F., Verguer, S., Culyer, A. J. (2017) 'Using Cost-Effectiveness Analysis to Address Health Equity Concerns', *Value in Health*, vol. 20, pp. 206–212, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2016.11.027>
- (135) Cost-Benefit Analysis and the Environment (2006), OECD, pogledano: 11. 10. 2023., online: <https://doi.org/10.1787/9789264010055-en>
- (136) Craig, A.-M., Malek, M. (1995) 'Market structure and conduct in the pharmaceutical industry', *Pharmacology & Therapeutics*, vol. 66, no. 2, pp. 301–377, [https://doi.org/10.1016/0163-7258\(95\)00002-X](https://doi.org/10.1016/0163-7258(95)00002-X)
- (137) Crowe, A., McAneney, H., Morrison, P. J., Cupples, M. E., McKnight, A. J. (2020) 'A quick reference guide for rare diseases: supporting rare disease management in general practice', *British Journal of General Practice*, vol. 70, pp. 260–261, <https://doi.org/10.3399/bjgp20X709853>
- (138) Culyer, A. J. (2001) 'Equity - Some theory and its policy implications', *Journal of Medical Ethics*, vol. 27, no. 4, pp. 275–283, <https://doi.org/10.1136/jme.27.4.275>
- (139) Cunningham, S. (2011) 'Understanding market failures in an economic development context', *Mesopartner*, no. 1, <https://dx.doi.org/10.13140/2.1.4734.6562>
- (140) Curley, A. J. (1989) 'The normative economics of health care finance and provision', *Oxford Review Economic Policy*, vol. 5, no. 1, pp. 34–56. <https://doi.org/10.1093/oxrep/5.1.34>
- (141) Cutler, D. M. (1995) Technology, Health Costs, and the NIH, Harvard University and the National Bureau of Economic Research, Paper prepared for the National Institutes of Health Economics Roundtable on Biomedical Research, pogledano: 11. 10. 2023., online: <https://scholar.harvard.edu/cutler/publications/technology-health-costs-and-nih>
- (142) Cutler, D. M., McClellan, M. (2001) 'Is technological change in medicine worth it?', *Health Aff (Millwood)*, vol. 20, pp. 11–29, <https://doi.org/10.1377/hlthaff.20.5.11>
- (143) Dalton, K., Byrne, S. (2017) 'Role of the pharmacist in reducing healthcare costs: current insights', *Integrated Pharmacy Research and Practice*, vol. 6, pp. 37–46, <https://doi.org/10.2147%2FIPRP.S108047>
- (144) Danzon, P. M., Chao, L.-W. (2000) 'Does Regulation Drive out Competition in Pharmaceutical Markets', *Journal of Law and Economics*, vol. 43, no. 311, pp. 311–358,

- pogledano: 5. 1. 2023., online:
<https://heinonline.org/HOL/P?h=hein.journals/jlecono43&i=317>
- (145) Danzon, P. M., Furukawa, M.F. (2008) 'International Prices and Availability of Pharmaceuticals in 2005', *Health Affairs*, vol. 27, no. 1,
<https://doi.org/10.1377/hlthaff.27.1.221>
- (146) Davis, R. (1992) 'QALYs and Quality Management: A Review of the Literature', *International Journal of Health Care Quality Assurance*, vol. 5, no. 4, pp. 26–32,
<https://doi.org/10.1108/09526869210016915>
- (147) Dawkins, B., Renwick, C., Ensor, T., Shinkins, B., Jayne, D., Meads, D. (2021) 'What factors affect patients' ability to access healthcare? An overview of systematic reviews', *Tropical Medicine & International Health*, vol. 26, no. 10, pp. 1177–1188,
<https://doi.org/10.1111/tmi.13651>
- (148) Dawound, D. M., Baines, D.L. (2017) *Economic Evaluation and Its Types*, in Babar, Z.-U.-D. (ed), *Economic Evaluation of Pharmacy Services*, pp. 99–119,
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803659-4.00004-7>
- (149) Daziano, R. A., Sarrias, M., Leard, B. (2017) 'Are consumers willing to pay to let cars drive for them? Analyzing response to autonomous vehicles', *Transportation Research Part C. Emerging Technologies*, vol.78, pp. 160–164,
<https://doi.org/10.1016/j.trc.2017.03.003>
- (150) De Bekker-Grob, E. W., Ryan, M., Gerrard, K. (2012) 'Discrete choice experiments in health economics: a review of the literature', *Health economics*, vol. 21, no. 2, pp. 145–172, <https://doi.org/10.1002/hec.1697>
- (151) Debreu, G. (1951) 'The Coefficient of Resource Utilization', *Econometrica*, vol. 19, no. 3, pp. 273–292, <https://www.jstor.org/stable/1906814>
- (152) Debreu, G. (1954) 'Valuation Equilibrium and Pareto Optimum', *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America*, vol. 40, no. 7, pp. 588–592, <https://www.jstor.org/stable/89325>
- (153) Debreu, G. (1963) 'A Limit Theorem on the Core of an Economy', *International Economic Review*, vol. 4, no. 3, pp. 235–246, <https://www.jstor.org/stable/2525306>
- (154) Debreu, G. (1964) 'Continuity Properties of Paretian Utility', *International Economic Review*, vol. 5, no. 3, pp. 285–293, <https://www.jstor.org/stable/2525513>
- (155) Debreu, G. (1972) 'Smooth Preferences', *Econometrica*, vol. 40, no. 4, pp. 603–615, <https://www.jstor.org/stable/1912956>
- (156) Delegirana Uredba komisije (EU) 2021/756, pogledano: 3.1.2024., online:
https://eur-lex.europa.eu/eli/reg_del/2021/756/oj/hrv
- (157) Delnoij, D. M. (2013) 'Bismarck or Beveridge: primary care matters', *Eur J Public Health*, vol. 23, no. 3, pp. 349–349. <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckt021>

- (158) Devlin, N. J., Brooks, R. (2017) 'EQ-5D and the EuroQol Group: Past, Present and Future', *Applied Health Economic and Health Policy*, vol. 15, pp. 127-137, <https://doi.org/10.1007/s40258-017-0310-5>
- (159) Dickson, M., Redwood, H. (1998) 'Pharmaceutical Reference Prices: How do they Work in Practice?', *PharmacoEconomics*, vol. 14, pp. 471-479, <https://doi.org/10.2165/00019053-199814050-00002>
- (160) Dieng, A., He, J., Poder, T.G. (2020) 'Web Comparison of Three Contingent Valuation Techniques in Women of Childbearing Age: The Case of Ovulation Induction in Quebec', *Interactive Journal of Medical Research*, vol. 9, no. 1, <https://doi.org/10.2196/13355>
- (161) Dilla, T., Lizan, L., Paz, S., Garrido, P., Avendaño, C., Cruz-Hernández, J. J., Espinosa, J., Sacristán, J. A. (2015) 'Do new cancer drugs offer good value for money? The perspectives of oncologists, health care policy makers, patients, and the general population', *Patient Preference and Adherence*, vol. 10, <https://doi.org/10.2147/PPA.S93760>
- (162) Discount Rate (2016) York; York Health Economics Consortium, pogledano: 23. 5. 2023., online: <https://yhec.co.uk/glossary/discount-rate/>
- (163) Doctor, J. N., Miyamoto, J., Bleichrodt, H. (2009) 'When are person tradeoffs valid?', *Journal of Health Economics*, vol. 28, no. 5, pp. 1018-1027, <https://doi.org/10.1016/j.jhealeco.2009.06.010>
- (164) Doctor, J. N., Miyamoto, J.M. (2005) 'Person tradeoffs and the problem of risk', *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*, vol. 5, no. 6, pp. 677-682, <https://doi.org/10.1586/14737167.5.6.677>
- (165) Dolan, P., Green, C. (1998) 'Using the person trade-off approach to examine difference between individual and social values', *Health economics*, vol. 7, no. 4, pp. 307-312, [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1099-1050\(199806\)7:4%3C307::aid-hec345%3E3.0.co;2-n](https://doi.org/10.1002/(sici)1099-1050(199806)7:4%3C307::aid-hec345%3E3.0.co;2-n)
- (166) Dolan, P., Lee, H., Peasgood, T. (2012) 'Losing Sight of the Wood for the Trees Some Issues in Describing and Valuing Health, and Another Possible Approach', *PharmacoEconomics*, vol. 30, no. 11, pp. 1035-1049, <https://doi.org/10.2165/11593040-000000000-00000>
- (167) Dolan, P., Olsen, J.A. (2002) *Distributing health care: Economics and ethical issues*, Oxford University Press,
- (168) Dolan, P., Tsuchiya, A. (2002) 'The person trade-off method and the transitivity principle: an example from preferences over age weighting', *Health Economics*, vol. 12, no. 6, pp. 505-510, <https://doi.org/10.1002/hec.731>

- (169) Dolan, P., Tsuchiya, A. (2011) 'Determining the parameters in a social welfare function using stated preference data: an application to health', *Applied Economics*, vol. 43, no. 18, pp. 2241–2250, <https://doi.org/10.1080/00036840903166244>
- (170) Dolan, P.M., Gudex, C., Kind, P., Williams, A. (1996) 'The time trade-off method: results from a general population study', *Health Economics*, vol. 5, pp. 141–154., [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1099-1050\(199603\)5:2%3C141::aid-hec189%3E3.0.co;2-n](https://doi.org/10.1002/(sici)1099-1050(199603)5:2%3C141::aid-hec189%3E3.0.co;2-n)
- (171) Donaldson, C. (2001) 'Eliciting patients' values by use of 'willingness to pay': letting the theory drive the method', *Health Expect.*, vol. 4, no. 3, pp. 180–188, <https://doi.org/10.1046/j.1369-6513.2001.00126.x>
- (172) Donaldson, C., Baker, R., Pennington, M., Bell, S., Mason, H., Jones-Lee, M., Lanscar, E., Wildman, J., Robinson, A., Bacon, P., Olsen, J. A., Gyrd-Hansen, D., Kjær, T., Beck, M., Nielsen, J. S., Persson, U., Bergman, A., Protière, C., Moatti, J. P., Luchini, S., Pinto Prades, J. L., Mataria, A., Khatib, R., Jaralla, Y., Brouwer, W., van Exel, J., Topor-Madry, R., Koziarkiewicz, A., Poznanski, D., Kocot, E., Péntek, M., Manca, A., Shackley, P., Kharroubi, S. A. (2010) 'European Value of a QALY (EuroVaQ) Final Report to European Commission', pogledano: 29.2.2023., online: https://www.researchgate.net/publication/327904832_European_Value_of_a_QALY_EuroVaQ_Final_Report_to_European_Commission/citations
- (173) Donaldson, C., Baker, R., Mason, H., Jones-Lee, M., Lanscar, E., Wildman, J., Bateman, I., Loomes, G., Robinson, A., Sugden, R., Pinto Prades, J. L., Pyan, M., Shackley, P., Smith, R. (2011) 'The social value of a QALY: raising the bar or barring the raise?', *BMC Health Services Research*, vol.11, no. 8, <https://doi.org/10.1186%2F1472-6963-11-8>
- (174) Donev, D., Kovacic, L., Laaser, U. (2013) THE ROLE AND ORGANIZATION OF HEALTH SYSTEMS, pogledano: 5. 7. 2023., online: <https://www.researchgate.net/publication/257830385>
- (175) Dopunsko zdravstveno osiguranje (n.d.) Najčešća pitanja, pogledano: 15. 9. 2023., online: <https://dzo.hzzo.hr/najcesca-pitanja>
- (176) Dreger, C., Reimers, H. E. (2005) 'Health Care Expenditures in OECD Countries: A Panel Unit Root and Cointegration Analysis', *International Journal of Applied Econometrics and Quantitative Studies*, vol. 2, no. 2, pp. 5–20, pogledano: 15. 11. 2023., online: <http://ideas.repec.org/p/iza/izadps/dp1469.html>
- (177) Drummond, M., Brixner, D., Gold, M., Kind, P., McGuire, A., Nord, E. (2009) 'Toward a Consensus on the QALY', *Value in Health*, vol. 12, no. 1, pp. S31–S35, <https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2009.00522.x>
- (178) Drummond, M., Jösso, B., Rutten, F. (1997) 'The role of economic evaluation in the pricing and reimbursement of medicines', *Health policy*, vol. 40, pp. 199–215, [https://doi.org/10.1016/S0168-8510\(97\)00901-9](https://doi.org/10.1016/S0168-8510(97)00901-9)

- (179) Drummond, M., McGuire, A. (2001) *Economic evaluation in health care merging theory with practice*, Oxford University press, United Kingdom.
- (180) Drummond, M. F., Schulpher, M. J., Torrance, G.W., O'Brien, B. J., Stoddart, G. L. (2005) *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*, Third Edition, Oxford University press, United Kingdom.
- (181) Drummond, M. F., Sculpher, M. J., Claxton, K., Stoddart, G., Torrance, G. (2015) *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes (4th ed.)*. Oxford University Press, Oxford, UK.
- (182) Drummond, M.F., Sculpher, M.J., Claxton, K., Stoddart, G.L., Torrance, G.W. (2015) *Methods for Economic evaluation of Health Care Programmes*, Fourth Edition, Oxford University press, United Kingdom.
- (183) Drummond, M. F., Wilson, D. A., Kanavos, P., Ubel, P., Rovira, J. (2007) 'Assessing the economic challenges posed by orphan drugs', *International Journal of Technology Assessment in Health care*, vol. 23, no. 1, pp. 36–42, <https://doi.org/10.1017/s0266462307051550>
- (184) Državni zavod za statistiku (2022a) Žene i muškarci u Hrvatskoj, pogledano: 16. 4. 2023, online: [Zene i muskarci u Hrvatskoj 2022. \(dzs.hr\)](https://dzs.hr/zene-i-muskarci-u-hrvatskoj-2022)
- (185) Državni zavod za statistiku (2022b) Hrvatska u brojkama 2022, pogledano: 16. 4. 2023., online: [croinfoig_2022.pdf \(dzs.hr\)](https://dzs.hr/croinfoig_2022.pdf)
- (186) Državni zavod za statistiku (2022c) Procjena stanovništva Republike Hrvatske u 2021. godini, pogledano: 16. 4. 2023, online: [STAN-2022-3-1 Procjena stanovništva Republike Hrvatske u 2021. | Državni zavod za statistiku \(dzs.hr\)](https://dzs.hr/stan-2022-3-1-procjena-stanovnistva-republike-hrvatske-u-2021)
- (187) Dubey, R., Dubey, J. (2009) 'Pharmaceutical Product Differentiation: A Strategy for Strengthening Product Pipeline and Life Cycle Management', *Journal of Medical Marketing: Device, Diagnostic and Pharmaceutical Marketing*, vol. 9, no. 2, <https://doi.org/10.1057/jmm.2009.10>
- (188) Dubois, P., de Mouzon, O., Scott-Morton, F., Seabright, P. (2015) 'Market size and pharmaceutical innovation', *RAND Journal of Economics*, vol. 46, no. 4, pp. 844–871, <https://doi.org/10.1111/1756-2171.12113>
- (189) Dukhanin, V., Searle, A., Zwerling, A., Dowdy, D.W., Taylor, H. A., Merritt, M. W. (2019) 'Integrating Social Justice Concerns into Economics Evaluation for Healthcare and Public Health: A Systematic review', *Social Science & Medicine*, vol. 198, pp. 27–35, <https://doi.org/10.1016%2Fj.socscimed.2017.12.012>
- (190) Dunn, A., Grosse, S. D., Zuvekas, S. H. (2016) 'Adjusting Health Expenditures for Inflation: A Review of Measures for Health Services Research in the United States', *Health Services Research*, vol. 53, no. 1, pp. 175–196, <https://doi.org/10.1111/1475-6773.12612>
- (191) Durán, A., Kutzin, J., Martin-Moreno, J. M., Travis, P. (2012) *Understanding health systems: scope, functions and objectives*, In Figueras, J., McKee, M. *Health*

- systems, health, wealth and societal well-being: Assessing the case for investing in health systems*. Berkshire, England: Open University. European Observatory on Health Systems and Policies.
- (192) Eeachempati, P., Büchter, R. B., Kumar, K., Hanks, S., Martin, J., Nasser, M. (2022) ,Developing and integrated multilevel model of uncertainty in health care: a qualitative systematic review and thematic synthesis', *BMJ Global Health*, vol. 7, no. 5, <https://doi.org/10.1136%2Fbmjgh-2021-008113>
- (193) Eboli, L., Mazzulla, G. (2008) 'Willingness-to-pay of public transport users for improvement in service quality', *European Transport*, no. 38, pp. 107–118, <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:54702951>
- (194) Edlin, R., Round, J., McCabe, C., Sculpher, M., Claxton, K., Cookson, R. (2008) Cost-effectiveness analysis and ageism: a review of the theoretical literature, Leeds Institute of Health Sciences, University of Leeds, Faculty of medicine and health, Leeds, pogledano: 25. 10. 2023., online: https://d1wqtxts1xzle7.cloudfront.net/35219157/costeffectiveness-analysis-and-ageism-a-review-libre.pdf?1413886788=&response-content-disposition=inline%3B+filename%3Dcost_effectiveness_analysis_and_ageism_a.pdf&Expires=1698306659&Signature=A~4da8QJW2jasIEACUpIfvMzuzdP0Ow7af9I0bdH Ghp~A34jjK26—F9s7PhWtPpKbc9saJWdvvhEE4M9uiCfAyxZkwHOYI1Lh6RGrbHtuAIXOwOYNvII1nzUBDLQW1m9acWe7FTQ9Y6CK4e9Ru1IHHMkxU1-galSvm8aG4cx-JUWxiuRNC1quDqG5dCbyDBr5Vdjmrhrd8sshG6abr-bJqqAmwvq4vZnoZyOIs8dQOQXzUr0ufuAn6YU204bRAynWMgUfDQoZaxk-2VXBOoexWVrhOJ06UqItliCi7kO~onur4SzxGtpe~5SZ45noXlzYrBarRS91M8xxOgST~A__&Key-Pair-Id=APKAJLOHF5GGSLRBV4ZA
- (195) Eichler, H. G., Pignatti, F., Flamion, B., Leufkens, H., Breckenridge, A. (2008) 'Balancing early market access to new drugs with the need for benefit/risk data: A mounting dilemma', *Nat Rev Drug Discov*, vol. 7, pp. 818–826, <https://doi.org/10.1038/nrd2664>
- (196) Einav, L., Finkelstein, A. (2018) 'Moral Hazard in Health Insurance: What We Know and How We Know it', *Journal of the European Economic Association*, vol. 16, no. 4, pp. 957–982, <https://doi.org/10.1093/jeaa/jvy017>
- (197) Emanuel, E.J., Zhang, C., Glickman, A., Gudbranson, E. DiMagno, S. S. P., Urwin, J. W. (2020) 'Drug Reimbursement Regulation in 6 Peer Countries', *JAMA Intern Med.*, vol. 180, no. 11, pp. 1510–1517, <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.4793>
- (198) Emberi Erőforrások Minisztériuma EGÉSZSÉGÜGYI SZAKMAI KOLLÉGIUM (2024) Egészségügyi szakmai irányelv –Az egészség-gazdaságtani elemzések

- készítéséhez és értékeléséhez, viewed: 16. 3. 2024, available at: https://metaweb.hu/wp-content/uploads/Eggazd_iranyelv_2021-2024.pdf
- (199) Endarti, D., Andayani, T. M., Kristina, S. A., Rokhman, M. R. (2018) 'A pilot study for estimation of willingness to pay per Quality adjusted life year (WTP per QALY) as cost effectiveness threshold in Indonesia', *Value in Health*, vol. 21, no. 2, <https://doi.org/10.1016/j.jval.2018.07.694>
- (200) Epstein, R. M., Korones, D. N., Quill, T. E. (2010) 'Withholding Information from Patients – When Less is More', *N England Journal of Medicine*, vol. 362, no. 5, pp. 380–381, pogledano: 15. 3. 2024., online: https://www.researchgate.net/profile/Ronald-Epstein/publication/41405190_Withholding_Information_from_Patients_-_When_Less_Is_More/links/0deec51586e7f881fe000000/Withholding-Information-from-Patients-When-Less-Is-More.pdf
- (201) EQ-5D (2018) EQ-5D-3L User Guide, pogledano: 30. 9. 2022., online: [EQ-5D User Guides – EQ-5D \(euroqol.org\)](https://euroqol.org/euroqol5/euroqol5-3l-user-guide/)
- (202) EQ-5D (n.d. a) Valuation of EQ-5D, pogledano: 30. 9. 2022., online: [Valuation of EQ-5D – EQ-5D \(euroqol.org\)](https://euroqol.org/euroqol5/euroqol5-valuation/)
- (203) EQ-5D (n.d. b) EQ-5D index calculator, pogledano: 6. 9. 2022., online: [EQ-5D \(euroqol.org\)](https://euroqol.org/euroqol5/euroqol5-index-calculator/)
- (204) Ess, S. M., Schneeweiss, S., Szucs, T.D. (2003) 'European Healthcare Policies for Controlling Drug Expenditure', *PharmacoEconomics*, vol. 21, pp. 89–103, <https://doi.org/10.2165/00019053-200321020-00002>
- (205) Essential public health functions, health systems and health security: developing conceptual clarity and a WHO roadmap for action. Geneva: World Health Organization, (2018), pogledano: 28. 9. 2023., online: [Microsoft Word - EPHF_Final 4.0.docx \(who.int\)](https://www.who.int/publications/m/item/microsoft-word-ephf-final-4.0)
- (206) Ethier, R. G., Poe, G. L., Schulze, W. D., Clark, J. (2000) 'A comparison of hypothetical phone and mail contingent valuation responses for green-pricing electricity programs', *Land Economics*, vol. 76, no. 1, pp. 54–67, <https://www.jstor.org/stable/3147257>
- (207) Europska agencija za lijekove (2019) From laboratory to patient: the journey of a centrally authorized medicine, pogledano: 8. 1. 2024., online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/laboratory-patient-journey-centrally-authorized-medicine_en.pdf
- (208) Europska agencija za lijekove (n.d. a) Authorization of medicines, pogledano: 8. 1. 2024., online: <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/what-we-do/authorisation-medicines>

- (209) Europska agencija za lijekove (n.d. b) Biosimilar medicines: Overview, pogledano: 2. 10. 2023., online: [Biosimilar medicines: Overview | European Medicines Agency \(europa.eu\)](https://www.ema.europa.eu/en/biosimilar-medicines-overview)
- (210) Europska agencija za lijekove (n.d. c) Generic and hybrid medicines, pogledano: 2. 10. 2023., online: [Generic and hybrid medicines | European Medicines Agency \(europa.eu\)](https://www.ema.europa.eu/en/generic-and-hybrid-medicines)
- (211) Europska agencija za lijekove (n.d. d), Innovative medicine, pogledano: 2. 10. 2023., online: [Innovative medicine | European Medicines Agency \(europa.eu\)](https://www.ema.europa.eu/en/innovative-medicine)
- (212) Europska agencija za lijekove (n.d. e) Orphan designation: Overview, pogledano: 2. 10. 2023., online: [Orphan designation: Overview | European Medicines Agency \(europa.eu\)](https://www.ema.europa.eu/en/orphan-designation-overview)
- (213) Europska unija (n.d.) Rijetka bolest, pogledano: 14. 4. 2023., online: [Rare diseases \(europa.eu\)](https://ec.europa.eu/eurostat/tgm/table.do?code=sdg_3.6.1&lang=en)
- (214) EuroQol (2023) EQ-5D instruments, pogledano: 10. 1. 2023., online: [EQ-5D instruments – EQ-5D \(euroqol.org\)](https://euroqol.org/euroqol-instruments/)
- (215) Eurostat (2023a) Gross domestic product at market prices, pogledano: 18. 1. 2023, online: [Statistics | Eurostat \(europa.eu\)](https://ec.europa.eu/eurostat/tgm/table.do?code=sdg_8.1.1&lang=en)
- (216) Eurostat (2023b) Real GDP growth rate – volume, pogledano: 18. 1. 2023, online: [Statistics | Eurostat \(europa.eu\)](https://ec.europa.eu/eurostat/tgm/table.do?code=sdg_8.1.1&lang=en)
- (217) Eurostat (2024) GDP and main components (output, expenditure and income), pogledano: 31. 3. 2024., online: https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/view/nama_10_gdp_custom_10636646/default/table?lang=en
- (218) Evans, J. G. (1997) 'The rationing debate: Rationing health care by age: The case against', *BMJ*, vol. 314, <https://doi.org/10.1136/bmj.314.7083.822>
- (219) Fabes, J., Avsar, T. S., Spiro, J., Fernandez, T., Eilers, H., Evans, S., Hessheimer, A., Lorgelly, P., Spiro, M. (2022) 'Information Asymmetry in Hospitals: Evidence of the Lack of Cost Awareness in Clinicians', *Applied Health Economics and Health Policy*, vol. 20, no. 5, pp. 693–706, <https://doi.org/10.1007/s40258-022-00736-x>
- (220) Fan, V. Y., Savedoff, W. D. (2014) 'The Health Financing Transition: A Conceptual Framework and Empirical Evidence', *Social Science and Medicine*, vol. 105, pp. 112–121, <http://dx.doi.org/10.1016/j.socscimed.2014.01.014>
- (221) Farrant, A. (2009) 'The fair innings argument and increasing life spans', *Journal of Medical Ethics*, vol. 35, no.1, <http://dx.doi.org/10.1136/jme.2007.023762>
- (222) Fayers, P., Bottomley, A. (2002) 'Quality of life research within the EORTC- the EORTC QLQ-C30. European Organisation for Research and Treatment of Cancer', *European Journal Cancer*, vol. 38, no. 4, pp. 125–133, [https://doi.org/10.1016/s0959-8049\(01\)00448-8](https://doi.org/10.1016/s0959-8049(01)00448-8)

- (223) Feeny, D., Furlong, W., Torrance, G. W., Goldsmith, C. H., Zhu, Z., DePauw, S., Denton, M., Boyle, M. (2002) 'Multiattribute and single-attribute utility functions for the health utilities index mark 3 system', *Medical Care*, vol. 40, no.2, pp. 113–128, <https://doi.org/10.1097/00005650-200202000-00006>
- (224) Feldman, A. M. (2008) *Welfare Economics*. In: The New Palgrave Dictionary of Economics. Palgrave Macmillan, London. https://doi.org/10.1057/978-1-349-95121-5_1417-2
- (225) Ferrario, A., Kanavos, P. (2015) 'Dealing with uncertainty and high prices of new medicines: a comparative analysis of the use of managed entry agreement in Belgium, England, the Netherlands and Sweden', *Social Science & Medicine*, pp. 39–47, <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2014.11.003>
- (226) Figureas, J., Lessof, S., McKee, M., Durán, A., Menabde, N. (2012) Health systems, health, wealth and societal well-being: an introduction, In Figureas, J., McKee, M. *Health systems, health, wealth and societal well-being: Assessing the case for investing in health systems*. Berkshire, England: Open University. European Observatory on Health Systems and Policies.
- (227) Fischer, B., Telsler, H., Zweifel, P., von Wyl, V., Beck, K., Weber, A. (2023) 'The value of a QALY towards the end of life and its determinants: Experimental evidence', *Social Science and Medicine*, vol. 326. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2023.115909>
- (228) Fisher, A., Chestnut, L. G., Vilette, D. M. (1989) 'The Value of Reducing Risk of Death: A Note on New Evidence', *Journal of Policy Analysis and Management*, vol. 8, no. 1, pp. 88–100, <https://www.jstor.org/stable/3324426>
- (229) Fleischacker, S. (2005) *A short history of distributive justice*, Cambridge: Harvard University Press, pogledano: 25.10.2023., online: https://books.google.hr/books?hl=hr&lr=&id=NBCIh8yrNP0C&oi=fnd&pg=PR9&ots=YaFdV2W_59&sig=nBdzehn47yiMupBuxevCCeg0_rQ&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false
- (230) Foster, V., Bateman, I. J., Harley, D. (1997) 'Real and hypothetical willingness to pay for environmental preservation: a non-experimental comparison', *Journal of Agricultural Economics*, vol. 48, no. 2., pp. 123–138, pogledano: 15. 12. 2023., online: [REAL AND HYPOTHETICAL WILLINGNESS TO PAY FOR ENVIRONMENTAL PRESERVATION: A NON-EXPERIMENTAL COMPARISON - Foster - 1997 - Journal of Agricultural Economics - Wiley Online Library](https://www.jstor.org/stable/3324426)
- (231) Francetić, I. (2006) Uloga generičkih lijekova, pogledano: 12. 11. 2023., online: https://www.cybermed.hr/clanci/uloga_generickih_lijekova
- (232) Franklin, E.F., Nichols, H.M., Charap, E., Buzaglo, J. S., Zaleta, A.K., House, L. (2019) 'Perspectives of patients with cancer on the quality-adjusted life year as a

- measure of value in healthcare', *Value in Health*, vol. 22, no. 4, pp. 474481, <https://doi.org/10.1016/j.jval.2018.09.2844>
- (233) Fuchs, V. R. (1996) 'Economics, values, and health care reform', *Am Econ Rev*, vol. 86, no. 1, pp. 1–24. https://dx.doi.org/10.1142/9789814354899_0012
- (234) Gaeta, M., Campanella, F., Capasso, L., Schifino, G.M., Gentile, L., Banfi, G., Pelissero, G., Ricci, C. (2017) 'An overview of different health indicators used in the European Health Systems', *Journal of Preventive Medicine and Hygiene*, vol. 58, no. 2, pp. 114–120, pogledano: 12. 12. 2023., online: [An overview of different health indicators used in the European Health Systems - PMC \(nih.gov\)](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35811111/)
- (235) Gafni, A. (1994) 'The standard gamble method: what is being measured and how it is interpreted', *Health Serv Res*, vol. 29, no.2, pp. 207–224, pogledano: 30. 9. 2022., online: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8005790/>
- (236) Gandjour, A. (2018) 'Patient preferences: a Trojan horse for evidence-based medicine?', *European Journal of Health Economics*, vol. 19, pp. 167–172, <https://doi.org/10.1007/s10198-017-0916-4>
- (237) Gao, L., Xia, L., Pan, S. Q., Xiong, T., Li, S. C. (2015) 'Health-Related Quality of Life and Willingness to Pay per Quality-Adjusted Life-Year Threshold-A Study in Patients with Epilepsy in China', *Value in Health Regional Issues*, vol. 6, pp. 89–97. <https://doi.org/10.1016/j.vhri.2015.03.019>
- (238) Garza, A. G., Wyrwich, K.W. (2003) 'Health Utility Measures and the Standard Gamble', *Academic Emergency Medicine*, vol. 10, no. 4, pp. 360–363. <https://doi.org/10.1111/j.1553-2712.2003.tb01349.x>
- (239) Georgiou, S., Langford, I.H. , Nateman, I.J., Turner, R.K. (1998) 'Determinants of individuals' willingness to pay for perceived reductions in environmental health risks: a case study of bathing water quality', *Environmental and Planning*, vol. 30, pp. 577–594, pogledano: 12. 12. 2023., online: [document \(psu.edu\)](https://psu.edu/document/10.1016/j.envplan.1998.05.001)
- (240) Ghabri, S., Mauskopf, J. (2018) 'The use of budget impact analysis in the economic evaluation of new medicines in Australia, England, France and United States: relationship to cost-effectiveness analysis and methodological challenges', *The European Journal of Health Economics*, vol. 19, no. 2, pp. 173–175, <https://www.jstor.org/stable/45155581>
- (241) Gill, J. M., Garcia, A., Sanchez, M. (2000) 'Market segmentation and willingness to pay for organic products in Spain', *The International Food and Agribusiness Management Review*, vol.3, no. 2, pp. 207–266, [https://doi.org/10.1016/S1096-7508\(01\)00040-4](https://doi.org/10.1016/S1096-7508(01)00040-4)
- (242) Goenka, A., Liu, L. (2020) 'Infectious diseases, human capital and economic growth', *Economic Theory*, vol.70, pp. 1–47, <https://doi.org/10.1007/s00199-019-01214-7>

- (243) Gold, M. R., Stevenson, D., Fryback, D. G. (2002) 'HALYs and QALYs and DALYs, oh my: similarities and difference in summary measures of population health', , vol. 23, pp. 115–134, <https://doi.org/10.1146/annurev.publhealth.23.100901.140513>
- (244) Golics, C. J., Azam Basra, M. K., Finlay, A. Y., Salek, S. (2013) 'The impact of disease on family members: a critical aspect of medical care', *Journal of the Royal Society of Medicine*, vol. 106, no. 10, <https://doi.org/10.1177/0141076812472616>
- (245) González Peña, O. I., López, Zavala, M. Á., Cabral Ruelas, H. (2021) 'Pharmaceuticals Market, Consumption Trends and Disease Incidence Are Not Driving the Pharmaceutical Research on Water and Wastewater', *Int. J. Environ. Res. Public Health*, vol. 18, <https://doi.org/10.3390/ijerph18052532>
- (246) Gravelle, H., Brouwer, W., Niessen, L., Pastma, M., Rutten, F. (2007) 'Discounting in economic evaluations: stepping forward towards optimal decision rules', *Health Economics*, vol. 16, no. 3, pp- 307–317, <https://doi.org/10.1002/hec.1168>
- (247) Greenhawt, M., Oppenheimer, J., Codispoti, C. D. (2021) 'A Practical Guide to Understanding Cost-Effectiveness Analyses', *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, vol.9, no. 12, pp. 4200–4207, <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.10.006>
- (248) Griffiths, E.A, Vadlamudi, N.K. (2016) 'Cadth's \$50,000 Cost-Effectiveness Threshold: Fact or Fiction?', *Value in Health*, vol. 19, no. 7, <https://doi.org/10.1016/j.jval.2016.09.821>
- (249) Grisolia, J. M., Longo, A., Hutchinson, G., Kee, F. (2018) 'Comparing mortality risk reduction, life expectancy gains, and probability of achieving full life span, as alternatives for presenting CVD mortality risk reduction: A discrete choice study of framing risk and health behaviour change', *Social Science and Medicine*, vol. 211, pp. 164–174, <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2018.06.011>
- (250) Gu, Y., Lanscar, E., Ghijben, P., Butler, J. R. G., Donaldson, C. (2015) ,Attributes and weights in health care priority setting: A systematic review of what counts and to what extent', *Social Science & Medicine*, vol. 146, pp. 41–52, <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2015.10.005>
- (251) Gusi, N., Olivares, P. R., Rajendram, R. (2010) *The EQ-5D Health-Related Quality of Life Questionnaire*. In: Preedy, V. R., Watson, R. R. (eds) *Handbook of Disease Burdens and Quality of Life Measures*. Springer, New York, NY, https://doi.org/10.1007/978-0-387-78665-0_5
- (252) Gyrd-Hansen, D. (2003) 'Willingness to pay for QALY', *Health Economics*, vol. 12, pp. 1049–1060, <https://doi.org/10.1002/hec.799>
- (253) Gyrd-Hansen, D., Kjær, T. (2012) 'Disentangling WTP per QALY Data: Different Analytical Approaches, Different Answers', *Health Economics*, vol. 21, no. 3, pp. 222–237, <https://doi.org/10.1002/hec.1709>

- (254) Gyrd-Hansen, D., Kjær, T. (2012) 'Disentangling WTP per QALY data: different analytical approaches, different answers', *Health Economics*, vol. 21, pp. 222-237, <https://doi.org/10.1002/hec.1709>
- (255) Haacker, M., Hallett, T.B., Atun, R. (2020) 'On discount rates for economic evaluations in global health', *Health Policy and Planning*, vol. 35, no. 1, pp. 107-114, <https://doi.org/10.1093/heapol/czz127>
- (256) Ha-Brookshire, J., Norum, P.S. (2011) 'Willingness to pay for socially responsible products: case of cotton apparel', *Journal of Consumer Marketing*, vol. 28, no. 5, pp. 344-353, <https://doi.org/10.1108/07363761111149992>
- (257) Hall, M. A., Zheng, B., Dugan, E., Camacho, F., Kidd, K. E., Mishra, A., Balkrishnan, R. (2002) 'Measuring Patients' Trust in their Primary Care Providers', *Medical Care Research and Review*, vol. 59, no. 3, <https://doi.org/10.1177/1077558702059003004>
- (258) HALMED (2015) Izvješće o potrošnji lijekova u Republici Hrvatskoj u 2014. godini, pogledano: 31. 1. 2023., online: <https://www.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Publikacije-i-izvjesca/Izvjesca-o-potrosnji-lijekova/Izvjesce-o-prometu-lijekova-u-Republici-Hrvatskoj-u-2014/>
- (259) HALMED (2016) Izvješće o potrošnji lijekova u Republici Hrvatskoj u 2015. godini, pogledano: 31. 1. 2023., online: [Izvješće o potrošnji lijekova u Republici Hrvatskoj u 2015. - Izvješća o potrošnji lijekova | Publikacije i izvješća | Novosti i edukacije .: HALMED](https://www.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Publikacije-i-izvjesca/Izvjesca-o-potrosnji-lijekova/Izvjesce-o-prometu-lijekova-u-Republici-Hrvatskoj-u-2015/)
- (260) HALMED (2017) Izvješće o potrošnji lijekova u Republici Hrvatskoj u 2016. godini, pogledano: 31. 1. 2023., online: [Izvješće o potrošnji lijekova u Republici Hrvatskoj u 2016. - Izvješća o potrošnji lijekova | Publikacije i izvješća | Novosti i edukacije .: HALMED](https://www.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Publikacije-i-izvjesca/Izvjesca-o-potrosnji-lijekova/Izvjesce-o-prometu-lijekova-u-Republici-Hrvatskoj-u-2016/)
- (261) HALMED (2018) Izvješće o potrošnji lijekova u Republici Hrvatskoj u 2017. godini, pogledano: 31. 1. 2023., online: [Izvješće o potrošnji lijekova u Republici Hrvatskoj u 2017. - Izvješća o potrošnji lijekova | Publikacije i izvješća | Novosti i edukacije .: HALMED](https://www.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Publikacije-i-izvjesca/Izvjesca-o-potrosnji-lijekova/Izvjesce-o-prometu-lijekova-u-Republici-Hrvatskoj-u-2017/)
- (262) HALMED (2019) Izvješće o potrošnji lijekova u Republici Hrvatskoj u 2018. godini, pogledano: 31. 1. 2023., online: [Izvješće o potrošnji lijekova u Republici Hrvatskoj u 2018. - Izvješća o potrošnji lijekova | Publikacije i izvješća | Novosti i edukacije .: HALMED](https://www.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Publikacije-i-izvjesca/Izvjesca-o-potrosnji-lijekova/Izvjesce-o-prometu-lijekova-u-Republici-Hrvatskoj-u-2018/)
- (263) HALMED (2020) Izvješće o potrošnji lijekova u Republici Hrvatskoj u 2019. godini, pogledano: 31. 1. 2023., online: [Izvješće o potrošnji lijekova u Republici Hrvatskoj u 2020. - Izvješća o potrošnji lijekova | Publikacije i izvješća | Novosti i edukacije .: HALMED](https://www.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Publikacije-i-izvjesca/Izvjesca-o-potrosnji-lijekova/Izvjesce-o-prometu-lijekova-u-Republici-Hrvatskoj-u-2020/)
- (264) HALMED (2021a) Postupak odobravanja lijekova, pogledano: 5.6.2023., online: [Postupak odobravanja lijeka - Informacije o lijekovima | Lijekovi .: HALMED](https://www.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Publikacije-i-izvjesca/Izvjesca-o-potrosnji-lijekova/Izvjesce-o-prometu-lijekova-u-Republici-Hrvatskoj-u-2021a/)

- (265) HALMED (2021b) Izvješće o potrošnji lijekova u Republici Hrvatskoj u 2020. godini, pogledano: 31. 1. 2023., online [Izvješće o potrošnji lijekova u Republici Hrvatskoj u 2020. - Izvješća o potrošnji lijekova | Publikacije i izvješća | Novosti i edukacije .: HALMED](#)
- (266) HALMED (2022) Izvješće o potrošnji lijekova u Republici Hrvatskoj u 2021. godini, pogledano: 31. 1. 2023., online: [Izvješće o potrošnji lijekova u Republici Hrvatskoj u 2021. - Izvješća o potrošnji lijekova | Publikacije i izvješća | Novosti i edukacije .: HALMED](#)
- (267) HALMED (2023) Izvješće o potrošnji lijekova u Republici Hrvatskoj u 2022. godini, pogledano: 23. 10. 2023., online: [Izvješće o potrošnji lijekova u Republici Hrvatskoj u 2022. - Izvješća o potrošnji lijekova | Publikacije i izvješća | Novosti i edukacije .: HALMED](#)
- (268) HALMED (n.d.) Sustav određivanja cijena lijekova, pogledano: 5. 6. 2023., online: [Sustav određivanja cijena lijekova - Najviša dozvoljena cijena lijeka na veliko | Promet, proizvodnja i inspekcija .: HALMED](#)
- (269) Hammar, H., Johansson-Stenman, O. (2004) 'The value of risk-free cigarettes - Do smokers underestimate the risk?', *Health Economics*, vol. 13, no. 1, pp. 59–71. <https://doi.org/10.1002/hec.794>
- (270) Hammitt, J.K., Liu, J.-T., Liu, J.-L. (2000) 'Survival is a luxury good: The increasing value of a statistical life', Cambridge, MA: NBER Summer Institute Workshop on Public Policy and the Environment., pogledano: 1. 9. 2022., online: <https://users.nber.org/~confer/2000/si2000/hammitt.pdf>
- (271) Hamoudi, A. A., Sachs, J. D. (1999) *Economic Consequences of Health Status: A Review of the Evidence*, CID Working Paper Series 1999.30, Harvard University, Cambridge, <https://doi.org/10.7916/D8JD53MB>
- (272) Han, F., Cang, Z., Wang, H., Xu, X. (2011) 'Estimating willingness to pay for environment conservations: a contingent valuation study of Kanas Nature Reserve, Xinjiang, China', *Environmental Monitoring Assess*, vol. 180, pp. 451–459, <https://doi.org/10.1007/s10661-010-1798-4>
- (273) Haninger, K., Hammitt, J. K. (2011) 'Diminishing Willingness to Pay per Quality-Adjusted Life Year: Valuing Acute Foodborne Illness', *Risk Analysis*, vol. 31, no. 9, pp. 1363–1380, <https://doi.org/10.1111/j.1539-6924.2011.01617.x>
- (274) Hanley, N., Mourato, S., Wright, R. (2001) 'Choice modelling approaches: A superior alternative for environmental valuation?', *Journal of Economic Surveys*, vol. 15, pp. 435–464, <https://doi.org/10.1111/1467-6419.00145>
- (275) Hanzen, T. B. (1997) 'The Willingness-to-Pay for the Royal Theatre in Copenhagen as a Public Good', *Journal of Cultural Economics*, vol. 21, pp. 1–28, <https://doi.org/10.1023/A:1007303016798>

- (276) Hartwig, J., Sturm, J. E. (2014) 'Robust Determinants of Health Care Expenditure Growth', *Applied Economics*, vol. 46, no. 36, pp. 4455–4474, <http://dx.doi.org/10.1080/00036846.2014.964829>
- (277) Hausman, J. (2012) 'Contingent Valuation: From Dubious to Hopeless', *Journal of Economic Perspective*, vol 26, no. 4, pp. 43–56, <https://doi.org/10.1257/jep.26.4.43>
- (278) Health Information and Quality Authority (2020) Guidelines for the Economic Evaluation of Health Technologies in Ireland, pogledano: 16. 3. 2024., online: <https://www.hiqa.ie/sites/default/files/2020-09/HTA-Economic-Guidelines-2020.pdf>
- (279) Hensher, M., Canny, B., Zimitat, C., Campbell, J., Palmer, A. (2020) 'Health care, overconsumption and uneconomic growth: A conceptual framework', *Social Science & Medicine*, vol. 266, <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2020.113420>
- (280) Herring, W. L., Mladi, D. (2021) 'Equal values of Life-years Gained: comparison of methodologies for a cohort Markov model', *Value in Health*, vol. 21, no. 1, <https://doi.org/10.1016/j.jval.2021.04.873>
- (281) Hickman, R. L., Douglas, S. L. (2010) 'Impact of Chronic Critical Illness on the Psychological Outcomes of Family Members', *AACN Adv. Crit Care*, vol. 21, no. 1, pp. 80–91, <https://doi.org/10.1097/NCI.0b013e3181c930a3>
- (282) Hicks, J. R. (1939) 'The Foundations of Welfare Economics', *The Economic Journal*, vol. 49, no. 196, pp. 696–712, <https://doi.org/10.2307/2225023>
- (283) Hodgson, G. M. (2009) 'Towards an alternative economics of health care', *Health Economics, Policy and Law*, vol. 4, pp. 99–114, <https://doi.org/10.1017/S1744133108004581>
- (284) Holmes, A. M., Deb, P. (2003) 'The Effect of Chronic Illness on the Psychological Health of Family Members', *The Journal of Mental Health Policy and Economics*, vol. 6, pp. 13–22, [Holmes03 13..22 \(icmpe.org\)](https://doi.org/10.1017/S1744133108004581)
- (285) Hopkins, S., Dettori, J. R., Chapman, J. R. (2018) 'Parametric and Nonparametric Test in Spine Research: Why Do They Matter?', *Global Spine Journal*, vol. 8, no.6, pp. 652–654, <https://doi.org/10.1177/2192568218782679>
- (286) Howley, P., Hynes, S., O'Donoghue, C. (2010) 'Personal versus Societal Preferences in Contingent Valuation Assessments', viewed: 14. 2. 2024, available at: https://www.researchgate.net/publication/228762318_Personal_vs_societal_preferences_in_contingent_valuation_assessments#fullTextFileContent
- (287) Hrvatski zavod za javno zdravstvo (2021) Incidencija raka u Republici Hrvatskoj, pogledano: 30. 11. 2021., online: [Bilten44_2019.pdf \(hzjz.hr\)](https://www.hzjz.hr/Bilten44_2019.pdf)
- (288) Hu, H., Geertman, S., Hooimeijer, P. (2013) 'The willingness to pay for green apartments: The case of Nanjing, China', *Urban Studies*, pp. 1–20, <https://doi.org/10.1177/0042098013516686>

- (289) Hurley, J. (2000) *An overview of the normative economics of healthcare sector*, in: Handbook of Health economics, Volume 1A, Culyer, A.J., Newhouse, J.P. (eds), Elsevier Science, The Netherland
- (290) [Hurley, J., Mentzakis, E. \(2013\) 'Health-related externalities: Evidence from a choice experiment', *Journal of Health Economics*, vol. 32, no. 4, pp. 671-681, <https://doi.org/10.1016/j.jhealeco.2013.03.005>](#)
- (291) Hyman, M., Mark, C., Imteaj, A., Ghiaie, H., Rezapour, S., Sadri, A.M., Amini, M.H. (2021) 'Data analytics to evaluate the impact of infectious diseases on economy: Case of COVID-19 pandemic', *Patterns*, vol. 2, <https://doi.org/10.1016/j.patter.2021.100315>
- (292) HZZO (2015) Izvješće o poslovanju HZZO-a za 2014. godinu, pogledano: 25. 6. 2023., online: https://hzzo.hr/wp-content/uploads/2015/06/financijsko_izvjesce_2014.pdf
- (293) HZZO (2016) Izvješće o poslovanju HZZO-a za 2015. godinu, pogledano: 25. 6. 2023., online: https://hzzo.hr/wp-content/uploads/2016/04/Izvjesce_o_poslovanju_hzzo_za_2015_godinu.pdf
- (294) HZZO (2017) Izvješće o poslovanju HZZO-a za 2016. godinu, pogledano: 25. 6. 2023., online: https://hzzo.hr/wp-content/uploads/2017/04/Izvjesce_o_poslovanju_hzzo_01122016_MF_novcani_tijek.pdf
- (295) HZZO (2018) Izvješće o poslovanju HZZO-a za 2017. godinu, pogledano: 25. 6. 2023., online: https://hzzo.hr/wp-content/uploads/2018/04/Izvjesce_o_poslovanju_hzzo_01122017.pdf
- (296) HZZO (2019a) Detaljan opis smjernica za izradu Studije utjecaja na proračun Zavoda, pogledano: 28. 12. 2023., online: <https://hzzo.hr/wp-content/uploads/2019/04/Detaljan-opis-smjernica-za-izradu-Studije-utjecaja-na-proracun-Zavoda.pdf>
- (297) HZZO (2019b) Izvješće o poslovanju HZZO-a za 2018. godinu, pogledano: 25.6.2023., online: https://hzzo.hr/wp-content/uploads/2019/05/Izvjesce_o_poslovanju_hzzo_za_2018_godinu.pdf
- (298) HZZO (2020) Izvješće o poslovanju HZZO-a za 2019. godinu, pogledano: 25. 6. 2023., online: <https://hzzo.hr/wp-content/uploads/2020/07/IZVJE%C5%A0%C4%86E-O-POSLOVANJU-HZZO-a-za-2019.pdf>
- (299) HZZO (2021) Izvješće o poslovanju HZZO-a za 2020. godinu, pogledano: 25. 6. 2023., online: <https://hzzo.hr/sites/default/files/inline-files/IZVJE%C5%A0%C4%86E%20O%20POSLOVANJU%20HZZO-a%20za%202020.g.pdf>

- (300) HZZO (2022) Izvješće o poslovanju HZZO-a za 2021. godinu, pogledano: 25. 6. 2023., online: https://hzzo.hr/sites/default/files/inline-files/IZVJE%C5%A0%C4%86E%20O%20POSLOVANJU%20HZZO-a%20za%202021_0.pdf
- (301) HZZO (2023) Izvješće o poslovanju Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje za 2022. godinu, pogledano: 1. 10. 2023., online: [Izvješće o poslovanju HZZO-a za 2022. godinu](#)
- (302) HZZO (2023a) Izvješće o poslovanju HZZO-a za 2022. godinu, pogledano: 25. 6. 2023., online: <https://hzzo.hr/sites/default/files/inline-files/IZVJE%C5%A0%C4%86E%20O%20POSLOVANJU%20HZZO-a%20za%202022..pdf>
- (303) HZZO (2023b) Publikacije Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje, pogledano: 30. 9. 2023., online: <https://hzzo.hr/o-nama/izvjesca>
- (304) HZZO (n.d. a) Opis zdravstvenog sustava, pogledano: 2. 6. 2023., dostupno na: [Opis zdravstvenog sustava | HZZO](#)
- (305) HZZO (n.d. b) O nama, pogledano: 5. 5. 2023, online: [O nama | HZZO](#)
- (306) Igarashi, A., Goto, R., Yoneyama-Hirozane, M. (2019) 'Willingness to pay for QALY: perspectives and contexts in Japan', *Journal of Medical Economics*, vol. 22, no. 10, pp. 1041–1046. <https://doi.org/10.1080/13696998.2019.1639186>
- (307) Igersheim, H. (2019) 'A short History of Bergson-Samuelson Social Welfare Function, u: Cord, R., Anderson, R., Barnett, W. (ed.) Paul Samuelson. Remaking Economics: Eminent Post-War Economists, Palgrave Macmillan, London. https://doi.org/10.1057/978-1-137-56812-0_12
- (308) Iino, H., Hashiguchi, M., Hori, S. (2022) 'Estimating the rang of incremental cost-effectiveness thresholds for healthcare based on willingness to pay and GDP per capita: A systematic review', *PLoS ONE*, vol. 17, no.4, pp. 1–17, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0266934>
- (309) Institute for Clinical and Economic Review (2023) Cost-Effectiveness, the QALY, and the evLYG, pogledano: 4. 9. 2023., online: <https://icer.org/our-approach/methods-process/cost-effectiveness-the-qaly-and-the-evlyg/>
- (310) IPSOS (n.d.) Sustav bodovanja, pogledano: 30. 5. 2022, online: <https://adriapanel.ipsosadria.com/Home/IPS>
- (311) IQWiG (2022) General Methods, pogledano: 16. 3. 2024., online: https://www.iqwig.de/methoden/general-methods_version-6-1.pdf

- (312) ISPOR (2012) Pharmacoeconomic Guidelines: Norway, pogledano: 16. 3. 2024., online: <https://www.ispor.org/heor-resources/more-heor-resources/pharmacoeconomic-guidelines/pe-guideline-detail/norway>
- (313) ISPOR (2020) Pharmacoeconomic Guidelines: Sweden, pogledano: 16. 3. 2024., online: <https://www.ispor.org/heor-resources/more-heor-resources/pharmacoeconomic-guidelines/pe-guideline-detail/sweden>
- (314) ISPOR (2022a) Pharmacoeconomic Guidelines: Baltic (Latvia, Lithuania, Estonia), pogledano: 16. 3. 2024., online: [https://www.ispor.org/heor-resources/more-heor-resources/pharmacoeconomic-guidelines/pe-guideline-detail/baltic-\(latvia-lithuania-estonia\)](https://www.ispor.org/heor-resources/more-heor-resources/pharmacoeconomic-guidelines/pe-guideline-detail/baltic-(latvia-lithuania-estonia))
- (315) ISPOR (2022b) Pharmacoeconomic Guidelines: Slovak Republic, pogledano: 16. 3. 2024., online: <https://www.ispor.org/heor-resources/more-heor-resources/pharmacoeconomic-guidelines/pe-guideline-detail/slovak-republic>
- (316) ISPOR (2022c) Pharmacoeconomics Guidelines: Slovenia, pogledano: 16. 3. 2024., online: <https://www.ispor.org/heor-resources/more-heor-resources/pharmacoeconomic-guidelines/pe-guideline-detail/slovenia>
- (317) ISPOR (2022d) Pharmacoeconomics Guidelines: Italy, pogledano: 16. 3. 2024., online: <https://www.ispor.org/heor-resources/more-heor-resources/pharmacoeconomic-guidelines/pe-guideline-detail/italy>
- (318) ISPOR (2022e) Pharmacoeconomic Guidelines: Germany, pogledano: 16. 3. 2024., online: <https://www.ispor.org/heor-resources/more-heor-resources/pharmacoeconomic-guidelines/pe-guideline-detail/germany>
- (319) ISPOR (2022f) Pharmacoeconomic Guidelines: Hungary, pogledano: 16. 3. 2024., online: <https://www.ispor.org/heor-resources/more-heor-resources/pharmacoeconomic-guidelines/pe-guideline-detail/hungary>
- (320) ISPOR (2022g) Pharmacoeconomic Guidelines: Czech Republic, pogledano: 16. 3. 2024., online: <https://www.ispor.org/heor-resources/more-heor-resources/pharmacoeconomic-guidelines/pe-guideline-detail/czech-republic>
- (321) ISPOR (2022h) Pharmacoeconomic Guidelines: Australia, pogledano: 16. 3. 2024., online: <https://www.ispor.org/heor-resources/more-heor-resources/pharmacoeconomic-guidelines/pe-guideline-detail/australia>
- (322) ISPOR (2022i) Pharmacoeconomic Guidelines: Poland, viewed: 16. 3. 2024, available at: <https://www.ispor.org/heor-resources/more-heor-resources/pharmacoeconomic-guidelines/pe-guideline-detail/poland>
- (323) ISPOR (2022j) Pharmacoeconomics Guidelines: United States of America, pogledano: 16. 3. 2024., online: <https://www.ispor.org/heor-resources/more-heor-resources/pharmacoeconomic-guidelines/pe-guideline-detail/united-states-of-america>

- (324) ISPOR (2023) Pharmacoeconomic Guidelines: England & Wales, pogledano: 16. 3. 2024., online: <https://www.ispor.org/heor-resources/more-heor-resources/pharmacoeconomic-guidelines/pe-guideline-detail/england-wales>
- (325) ISPOR (2024) Pharmacoeconomic Guidelines: Canada, pogledano: 16. 3. 2024., online: <https://www.ispor.org/heor-resources/more-heor-resources/pharmacoeconomic-guidelines/pe-guideline-detail/canada>
- (326) ISPOR (2024a) Pharmacoeconomic Guidelines: The Netherlands, pogledano: 16. 3. 2024., online: <https://www.ispor.org/heor-resources/more-heor-resources/pharmacoeconomic-guidelines/pe-guideline-detail/the-netherlands>
- (327) ISPOR (n.d.) Pharmacoeconomic Guidelines: Denmark, pogledano: 16. 3. 2024., online: <https://www.ispor.org/heor-resources/more-heor-resources/pharmacoeconomic-guidelines/pe-guideline-detail/denmark>
- (328) Istamto, T., Houthuijs, D., Lebert, E. (2014) 'Multi-country willingness to pay study on road-traffic environmental health effects: are people willing and able to provide a number?', *Environmental Health*, vol. 13, no. 35, <https://doi.org/10.1186/1476-069X-13-35>
- (329) Iszaid, I., Hafizan, A.H., Muhamad, H. J. (2018) 'Market failure in health care: a review', *International Journal of Public Health and Clinical Services*, vol. 5, no. 5, <https://dx.doi.org/10.32827/ijphcs.5.5.16>
- (330) Italian Medicines Agency (n.d. a) Economic Evaluations, pogledano: 16. 3. 2024., online: <https://www.aifa.gov.it/en/valutazioni-economiche>
- (331) Italian Medicines Agency (n.d. b) Guidelines for submitting Health Economic Evaluations to AIFA for pricing and reimbursement of medicines (Section E of the dossier), pogledano: 16. 3. 2024., online: <https://www.aifa.gov.it/en/linea-guida-capitolo-9>
- (332) Iyengar, S., Ray-Tao, K., Vogler, S., Wiktor, S., de Joncheere, K., Hill, S. (2016) 'Prices, Costs and Affordability of New Medicines for Hepatitis C in 30 Countries: An Economic Analysis', *Plos Medicine*, vol. 13, no.5, <https://doi.org/10.1371%2Fjournal.pmed.1002032>
- (333) Jacobson, F., Johannesson, M., Borquist, L. (2007) 'Is altruism paternalistic?', *The Economic Journal*, vol. 117, no. 520, pp. 761–781, <https://doi.org/10.1111/j.1468-0297.2007.02049.x>
- (334) Jacobsson, F., Carstensen, J., Borgquist, L. (2005) 'Caring externalities in health economic evaluation: how are they related to severity of illness?', *Health Policy*, vol. 73, no. 2, pp. 172–182, <https://doi.org/10.1016/j.healthpol.2004.11.008>
- (335) Jahanbin, S. F., Yusefzadeh, H., Nabilou, B., Alinia, C. (2021) 'Value of willingness to pay for a QALY gained in Iran; a modified chained-approach', *BMC Health Services Research*, vol. 21, no. 1. <https://doi.org/10.1186/s12913-021-07344-w>

- (336) Jan, S., Mooney, G., Ryan, M., Bruggemann, K., Alexander, K. (2007) 'The use of conjoint analysis to elicit community preferences in public health research: a case study of hospital service in South Australia', *Australian and New Zealand Journal of Public Health*, vol. 24, no. 1, pp. 64-70, <https://doi.org/10.1111/j.1467-842X.2000.tb00725.x>
- (337) Jansen, S. J. T., Stiggelbout, A. M., Wakker, P. P., Nooij, M. A., Noordijk, E. M., Kievit, J. (2000) 'Unstable Preferences: A Shift in Valuation or an Effect of the Elicitation Procedure?', *Medical Decision Making*, vol. 20, no. 1, pp. 62-71, <https://doi.org/10.1177/0272989X0002000108>
- (338) Jnawali, K., Tyshenko, M. G., Oraby, T. (2021) 'Mitigating the externality of diseases of poverty through health aid', *The Royal Society Publishing*, <https://doi.org/10.1098/rsos.211450>
- (339) Johannesson, M. (1996) *Theory and Methods of Economic Evaluation of Health Care*, First edition, Springer New York, <https://doi.org/10.1007/978-1-4757-6822-0>
- (340) Johannesson, M., Johannsson, P.-O. (1997) 'Is the valuation of a QALY gained independent of age? Some empirical evidence', *Journal of Health Economics*, vol. 16, no. 5, pp. 589-599, [https://doi.org/10.1016/S0167-6296\(96\)00516-4](https://doi.org/10.1016/S0167-6296(96)00516-4)
- (341) Johnson, B. K., Whitehead, J. C., Mason, D. S., Walker, G. J. (2012) 'Willingness to Pay for Downtown Public Goods Generated by Large, Sports Anchored Development Projects: The CVM Approach, City', *Culture and Society*, vol. 3, no. 3, pp. 201-208. <https://doi.org/10.1016/j.ccs.2012.06.007>
- (342) Johnson, F. R., Lanscar, E., Marshall, D., Kilambi, V., Mühlbacher, A., Regier, D. A., Bersnahan, B. W., Kanninen, B., Bridges, J.F.P. (2013) 'Constructing experimental designs for Discrete-Choice Experiments: Report of ISPOR Conjoint Analysis Experimental Design Good Research Practices Task Force', *Value in Health*, vol. 16, pp. 3-13, <https://doi.org/10.1016/j.jval.2012.08.2223>
- (343) Johnson, R., Jenkinson, D., Stinton, C., Taylor-Philips, S., Madan, J., Stewart-Brown, S., Clarke, A. (2016) 'Where's WALY?: A proof of concept study of the 'wellbeing adjusted life year' using secondary analysis of cross-sectional survey data', *Health Quality Life Outcomes*, vol. 14, no. 1, <https://doi.org/10.1186/s12955-016-0532-5>
- (344) Johnston, R., Voyle, K. J., Adamowicz, W., Bennett, J., Brouwer, R., Cameton, T.A., Hanemann, W. M., Hanely, N., Rayn, M., Scarpa, R., Tourangeau, R., Vossler, C.A. (2016) 'Contemporary guidance for stated preference study', *The Association of Environmental and Resource Economists*, vol. 4, no. 2, <https://www.journals.uchicago.edu/doi/full/10.1086/691697>
- (345) Jones, P. W., Wing, J., Terrace, C. (2007) St. George's Respiratory Questionnaire, pogledano: 25.10.2023., online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/gap/cgi-bin/GetPdf.cgi?id=phd003584.2#:~:text=The%20St.%20George%E2%80%99s%20Res>

- [piratory%20Questionnaire%20%28SGRQ%29%20is%20designed,Maximum%20raw%20scores%3A%20662.5%2C%201209.1%2C%202117.8%2C%203989.4%2C%20respectively](#)
- (346) Jones-Lee, M. W. (1991) 'Altruism and the value of other people's safety', *Journal of Risk and Uncertainty*, vol. 4, no. 2, pp. 213-219, <https://doi.org/10.1007/BF00056126>
- (347) Jönsson, B., Hofmacher, T., Lindgren, P., Wilking, N. (2016) Comparator report on patient access to cancer medicines in Europe Revisited, IHE Report, IHE: Lund, pogledano: 24. 1. 2024., online: https://www.efpia.eu/media/412110/ihe-report-2016_4_.pdf
- (348) Kahneman, D., Knetsch, J. (1992) 'Valuing public goods: The purchase of moral satisfaction', *Journal of Environmental Economics and Management*, vol. 22, no. 1, pp. 57-70, pogledano: 28. 2. 2024., online: <https://econpapers.repec.org/scripts/redir.pf?u=http%3A%2F%2Fwww.sciencedirect.com%2Fscience%2Farticle%2Fpii%2F0095-0696%2892%2990019-S;h=repec:eee:jeeman:v:22:y:1992:i:1:p:57-70>
- (349) Kahneman, D., Tversky, A. (1979) 'Prospect theory: An analysis of Decision under Risk', *Econometrica*, vol. 47, no. 2, pp. 263-292, <https://doi.org/10.2307/1914185>
- (350) Kai, S.B., Chen, O.B., Chuan, C.S, Seong, L.C., Kevin, L.L.T. (2013) 'Determinants to Pay of Organic Products', *Middle-East Journal of Scientific Research*, vol. 14, no.9, pp. 117-1179, <https://doi.org/10.5829/idosi.mejsr.2013.14.9.1959>
- (351) Kaldor, N. (1939) 'Welfare Propositions of Economics and Interpersonal Comparison of Utility', *The Economic Journal*, vol. 49, no. 195, pp. 549-552, <https://www.jstor.org/stable/2224835>
- (352) Kanavos, P., Ferrario, A., Vandonos, S., Anderson, G.F. (2013) 'Higher US Branded Drug Prices and Spending Compared to other Countries may Stem Partly From Quick Uptake of New Drugs', *Health Affairs*, vol. 32, no. 4, <https://doi.org/10.1377/hlthaff.2012.0920>
- (353) Kanavos, P., Vandonos, S., Irwin, R., Nicod, E., Casson, M. (2011) 'Differences in Costs of and Access to Pharmaceutical Products in the EU', *European Parliamentary Research Service*. Belgium, pogledano: 23. 1. 2024., online: <https://policycommons.net/artifacts/1339579/differences-in-costs-of-and-access-to-pharmaceutical-products-in-the-eu/1949363/>
- (354) Karimi, M., Brazier, J. (2016) 'Health, Health-Related Quality of Life, and Quality of Life: What is the difference?', *PharmacoEconomics*, vol. 34, pp. 645-649, <https://doi.org/10.1007/s40273-016-0389-9>
- (355) Karlsberg Schaffer, S., Sussex, J., Hughes, D., Devlin, N. (2016) 'Opportunity costs and local health service spending decisions: a qualitative study from Wales', *BMC health services research*, vol., 16, no. 1, pp.1-13. <https://doi.org/10.1186/s12913-016-1354-1>

- (356) Kasilingam, D., Krishna, R. (2022) 'Understanding the adoption and willingness to pay for internet of things services', *International Journal of Consumer Studies*, vol. 46, pp. 102-131, <https://doi.org/10.1111/ijcs.12648>
- (357) Katt, F., Meixner, O. (2020) 'A systematic review of drivers influencing consumer willingness to pay for organic food', *Trends in Food Science & Technology*, vol. 100, pp. 374-388, <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2020.04.029>
- (358) Kaufman, A. (2012) Distributive Justice, Theories of, in: *Encyclopaedia of Applied Ethics*, Chadwick, R. (ed), drugo izdanje, Academic Press, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-373932-2.00227-1>
- (359) Ke, X., Saksena, P., HOLLY, A. (2011) 'The Determinants of Health Expenditure: A Country level Panel Data Analysis', WHO Working Paper, no. 26., Geneva: World Health Organization, pogledano: 16. 9. 2023., online: https://r4d.org/wpcontent/uploads/TransitionsInHealthFinancing_DeterminantsofExpenditures.pdf
- (360) Khan, A. (2022) 'Expected utility versus cumulative prospect theory in an evolutionary model of bargaining', *Journal of Economic Dynamics and Control*, vol. 137, <https://doi.org/10.1016/j.jedc.2022.104332>
- (361) Kim, K., Lee, Y.-M. (2018) 'Understanding uncertainty in medicine: concepts and implications in medical education', *Korean Journal of Medical Education*, vol. 30, no. 3, pp. 181-188, <https://doi.org/10.3946%2Fkjme.2018.92>
- (362) Kim, Y., Given, B.A. (2008) 'Quality of Life of Family Caregivers of Cancer Survivors Across the Trajectory of the Illness', *Cancer Supplement*, vol. 112, no. 11, pp. 2556-2568, <https://doi.org/10.1002/cncr.23449>
- (363) Kind, P., Dolan, P., Gudex, C., Williams, A. (1998) 'Variations in population health status: results from a United Kingdom national questionnaire survey', *BMJ*, vol. 316, pp. 736-741, [Paper737 - 07 march 1998 \(bmj.com\)](https://doi.org/10.1136/bmj.316.7137.736)
- (364) Klarman, H., E. (1963) 'The Distinctive Economic Characteristics of Health Services', *Journal of Health and Human Behavior*, vol. 4, no. 1, Special Issue on Medical Care, pp. 44-49, <https://www.jstor.org/stable/2948972>
- (365) Klingemann, W., Kim, J.-Y., Füller, K. D. (2018) 'Willingness to pay', In Hamburg, C., Klarman, M., Vomberg, A., *Handbook of Market Research*, pp. 1-32, https://doi.org/10.1007/978-3-319-05542-8_35-1
- (366) Klinton, J. (2020) *The Private Health Sector: An Operational Definition*. Geneva. , [private-health-sector-an-operational-definition.pdf \(who.int\)](https://www.who.int/publications/i/item/private-health-sector-an-operational-definition)
- (367) Klose, T. (1999) 'The contingent valuation method in health care', *Health Policy*, vol. 47, no. 2, pp. 97-123, [https://doi.org/10.1016/S0168-8510\(99\)00010-X](https://doi.org/10.1016/S0168-8510(99)00010-X)
- (368) Konatar, M., Kaštelan, S., Kaštelan, U., Dstrokšignurašković, J., Radović, M. (2021) 'What drives healthcare expenditure growth? Evidence from Central and Eastern

- European economies', *Ekonomicky Casopis*, vol. 69, no. 7, pp. 750–765.
<http://dx.doi.org/10.31577/ekoncas.2021.07.05>
- (369) Kouakou, C. R., Poder, T. G. (2021) Willingness to pay for a quality-adjusted life year: a systematic review with meta-regression, *The European Journal of Health Economics*, vol.23, no.2, pp. 277–299, <https://doi.org/10.1007/s10198-021-01364-3>
- (370) Kovács, S., Németh, B., Erdősi, D., Brodszky, V., Boncz, I., Kaló, Z., Zemplényi, A. (2022) 'Should Hungary Pay more for a QALY Gain than Higher-Income Western European Countries?', *Applied Health Economics and Health Policy*, vol. 20, pp. 291–303, <https://doi.org/10.1007/s40258-021-00710-z>
- (371) Krell, J., Kirkdale, R., O'Hanlon Brown, C., Tuthill, M., Wayman, J. (2010) 'The cost of a QALY', *QJM*, vol. 103, no. 9, pp. 715–720,
<https://doi.org/10.1093/qjmed/hcq081>
- (372) Kroes, E. P., Sheldon, R. J. (1988) 'Stated Preference Method: An Introduction', *Journal of Transport Economics and Policy*, vol. 22, no. 1, pp. 11–25,
<https://www.jstor.org/stable/20052832>
- (373) Kumar, A., Juluru, K., Thimmaraju, P., Reddy, J., Patil, A. (2014) 'Pharmaceutical market access in emerging markets: Concepts, components, and future', *Journal of Market Access Health Policy*, vol. 2, <https://dx.doi.org/10.3402/jmahp.v2.25302>
- (374) Laffont, J., Martimort, D. (2002) *The Theory of Incentives: The Principal-Agent Model*, Princeton University Press, <https://doi.org/10.2307/j.ctv7h0rwr>
- (375) Lakdawalla, D. N., Doshi, J. A., Garrison, L. P., Phelps, C. E., Basu, A., Danzon, P.M. (2018) 'Defining Elements of Value in Health Care – A Health Economics Approach: An ISPOR Special Task Force Report [3]', *Value in Health*, vol. 21, pp. 131–139, <https://doi.org/10.1016/j.jval.2017.12.007>
- (376) Lameire, N., Joffie, P., Wiedemann, M. (1999) 'Healthcare systems – an international review: an overview', *Nephrology Dialysis Transplantation*, vol. 14, no. 6, pp. 3–9, pogledano: 3. 3. 2023., online: [146003.pdf \(silverchair.com\)](https://www.silverchair.com/146003.pdf)
- (377) Lamers, LM., Stalmeier, PFM., McDonnell, J., Krabbe, PFM., van Busschbach, J.J. (2006) 'Kwaliteit van leven meten in economische evaluaties: het Nederlands EQ-5D-tarief', *Nederlands Tijdschrift voor de Geneeskunde*, vol. 149, no. 28, pp. 1574–1578.
<https://www.ntvg.nl/artikelen/kwaliteit-van-leven-meten-economische-evaluaties-het-nederlands-eq-5d-tarief/abstract>
- (378) Lammers, J., Wamerdam, S. (2010) 'Adverse selection in voluntary micro health insurance in Nigeria', *AID research series* 10–06, pogledano: 25. 8. 2023., online: https://www.researchgate.net/publication/228428340_Adverse_selection_in_voluntary_micro_health_insurance_in_Nigeria
- (379) Lancsar, E., Wildman, J., Donaldson, C., Ryan, M., Baker, R. (2011) 'Deriving distributional weights for QALYs through discrete choice experiments', *Journal of*

- Health Economics*, vol. 30, no. 2, pp. 466–478,
<https://doi.org/10.1016/j.jhealeco.2011.01.003>
- (380) Lankarani, K. B., Ghahramani, S., Moradi, N., Shahraki, H. R., Lotfi, F., Honarvar, B. (2018) ‘Willingness-to-Pay for One Quality-Adjusted Life-Year: A Population-Based Study from Iran’, *Applied Health Economics and Health Policy*, vol. 16, no. 6, pp. 837–846. <https://doi.org/10.1007/s40258-018-0424-4>
- (381) Lanscar, E., Gu, Y., Gyrd-Hansen, D., Butler, J., Ratcliffe, J., Bulfone, L., Donaldson, C. (2020) ‘The relative value of different QALY types’, *Journal of Health Economics*, vol. 70, <https://doi.org/10.1016/j.jhealeco.2020.102303>
- (382) Lanscar, E., Wildman, J., Donaldson, C., Ryan, M., Baker, R. (2011) ‘Deriving distributional weights for QALYs through discrete choice experiments’, *Journal of Health Economics*, vol. 30, no. 2, pp. 466–478,
<https://doi.org/10.1016/j.jhealeco.2011.01.003>
- (383) Largent, E. A., Pearson, S. D. (2012) ‘Which Orphans Will Find a Home? The Rule of Rescue in Resource Allocation for Rare Diseases’, *Hastings Center Report*, vol. 42, no. 1, pp. 27–34. <https://doi.org/10.1002/hast.12>
- (384) Laughladn, A. S., Musser, W. N., Musser, L. M. (1994) ‘An Experiment in Contingent Valuation and Social Diserability’, *Agricultural and Resource Economics Review*, vol. 23, no. 1, pp. 29–36, pogledano: 12. 3. 2024., online:
<https://www.semanticscholar.org/paper/An-Experiment-in-Contingent-Valuation-and-Social-Laughland-Musser/b16f1246a1131a8d6e4c612004d9cf36cfe7eae7>
- (385) Leal, J. R., Conly, J., Henderson, E. A., Manns, B. J. (2017) ‘How externalities impact na evaluation of strategies to prevent antimicrobial resistance in health care organizations’, *Antimicrobial Resistance & Infection Control*, vol. 6, no. 53,
<https://doi.org/10.1186%2Fs13756-017-0211-2>
- (386) Leelahavarong, P. (2014) ‘Budget Impact Analysis’, *Journal od Medical Association of Thailand*, vol. 97, no. 5, pp. 65–71, <http://www.jmatonline.com/>
- (387) Leeson, P.T., Rouanet, L. (2021) ‘Externality and COVID-19’, *South Econ. J.*, vol 87, no. 4, pp. 1107-1118, <https://doi.org/10.1002%2Fsoej.12497>
- (388) Leopold, C., Mantel-Teeuwisse, A.K., Seyfang, L., Vogler, S., de Joncheere, K., Laing, R.O., Leufkens, H. (2012) 'Impact of External Price Referencing on Medicine Prices – A Price Comparison Among 14 European Countries', *South Med. Review*, vol. 5, no. 2, pp. 34–41, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23532710>
- (389) Leopold, C., Mantel-Teeuwisse, A.K., Vogler, S., de Jocheere, K., Laing, R. O., Leufkens, H.G.M. (2013) 'Is Europe still heading to a common price level for on-patent medicines? An exploratory study among 15 Western European Countries', *Health Policy*, vol. 112, no. 3, pp. 209–216, <https://doi.org/10.1016/j.healthpol.2013.08.012>

- (390) Lewis, P. A., Charny, M. (1989) ‘Which of two individuals do you treat when only their ages are different and you can’t treat both?’, *Journal of medical Ethics*, vol. 15, no. 1, pp. 28–34, <https://doi.org/10.1136/jme.15.1.28>
- (391) Lieu, T. A., Ray, G.T., Ortega-Sanchez, I.R., Kleinman, K., Rusinak, D., Prosser, L. A. (2009) ‘Willingness to pay for a QALY based on Community Member and Patient Preferences for Temporary Health States Associated with herpes Zoster’, *Pharmacoeconomics*, vol. 27, no. 12, pp. 1005–2026, [https://doi.org/1170-7690/09/0012-1005/\\$49.95/0](https://doi.org/1170-7690/09/0012-1005/$49.95/0)
- (392) Lim, Y. W., Shafie, A. A., Chua, G. N., Ahmad Hassali, M. A. (2017) ‘Determination of Cost-Effectiveness Threshold for Health Care Interventions in Malaysia’, *Value in Health*, vol. 20, no. 8, pp. 1131–1138, <https://doi.org/10.1016/j.jval.2017.04.002>
- (393) Lindahl, J. F., Grace, D. (2015) ‘The consequences of human actions on risks for infectious diseases: a review’, *Infection Ecology & Epidemiology*, vol. 5, <https://doi.org/10.3402/iee.v5.30048>
- (394) Linley, W. G., Hughes, D. A. (2013) ‘Societal views on NICE, cancer drug fund and value-based pricing criteria for prioritising medicines: A cross-sectional survey of 4118 adults in Great Britain’, *Health Economics*, vol. 22, pp. 948–964, <https://doi.org/10.1002/hec.2872>
- (395) Lotfi, F., Goriji, H. A., Mahdavi, G., Hadian, M. (2015) ‘Asymmetric information in Iranian’s Health Insurance Market: Testing of Adverse Selection and Moral Hazard’, *Global Journal of Health Science*, vol. 7, no. 6, pp. 146–155, <https://doi.org/10.5539/gjhs.v7n6p146>
- (396) Louviere, J. J., Hensher, D.A., Swait, J. D. (2003) *Stated Choice Method Analysis and Applications*, Cambridge University Press, Cambridge, Australia.
- (397) Louviere, J. J., Lancsar, E. (2009) ‘Choice experiments in health: the good, the bad, the ugly and toward a brighter future’, *Health Economics, Policy and Law*, vol. 4, no. 4, pp. 527–546, <https://doi.org/10.1017/S1744133109990193>
- (398) Lugnéra, A. K., Krabbe, P. F. M. (2020) ‘An overview of the time trade-off method: concept, foundation, and the evaluation of distorting factors in putting a value on health’, *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*, vol. 20, no. 4, pp. 331–342, <https://doi.org/10.1080/14737167.2020.1779062>
- (399) Mabaquiao, N.M. (2021) ‘Justice in Healthcare: Welfare and Equal Opportunity’, *Asia-Pacific Social Science Review*, vol. 21, no. 1, pogledano: 25. 1. 2024, online: https://d1wqtxts1xzle7.cloudfront.net/65947759/Justice_in_Healthcare_Mabaquiao_-_libre.pdf?1615281441=&response-content-disposition=inline%3B+filename%3DJustice_in_Healthcare_Welfare_and_Equal.pdf&Expires=1698321046&Signature=UflMRM7sEuwKrCCYIQlcXSnzdvuH5hv92fEt7J7

[Q9y6d7Cv0iF5Ip00BixqSiGy5Y21rCXH~70ToZIH26j4eBahjU3qnUjA7yZMAakB
AbZJL~OvDc1bTR9LP6wEgu~pLhzqVL TahQDImltOi5DFOOetCRZpgcWc4ORGBE
D5GtOI-wKlafdqun3ke9t5tjcPTBtRqKgU1YyZk-
idCK0kDBRibwWom8mBY~UUOLU4H7Fm2JKS5zgxvVKO-
cbp9qMWf4UmqgwSKXpzCME~a80pC1bnETP2QF3wDNFk94WewmxI~x433obnrg
xBi6Kc6rA5JfAte7zAVOVLoh97YYsK3g_ &Key-Pair-
Id=APKAJLOHF5GGSLRBV4ZA](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00342-1)

- (400) Mackintosh M., Channon, A., Karan, A., Selvaraj, S., Cavagnero, E., Zhao, H. (2016) 'What is the private sector? Understanding private provision in the health systems of low-income and middle-income countries', *Lancet*, vol., 388, pp. 596-605. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00342-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00342-1)
- (401) Mackintosh, N., Armstrong, N. (2020) 'Understanding and managing uncertainty in health care: revisiting and advancing sociological contribution', *Sociology of health and illness*, pp. 1-20, <https://doi.org/10.1111/1467-9566.13160>
- (402) Madhav, N., Oppenheim, B., Gallivan, M., Mulembakani, P., Rubin, E., Wolfe, N. (2018) *Pandemics: Risks, Impacts, and Mitigation*, in: *Disease Control Priorities: Improving Health and Reducing Poverty*, 3rd edition, International Bank for Reconstruction and Development, The World Bank, https://doi.org/10.1596/978-1-4648-0527-1_ch17
- (403) Major, I. (2019) 'Two-Sided Information Asymmetry in the Healthcare Industry', *International Advances in Economic Research*, vol. 25, pp. 177-193, <https://doi.org/10.1007/s11294-019-09732-9>
- (404) Malinowski, K. P., Kawalec, P., Trabka, W., Czech, M., Petrova, G., Manova, M., Savova, A., Draganič, P., Vostalova, L., Slaby, J., Männik, A., Marky, K., Rugaja, Z., Gulbinovis, J., Tesar, T., Paveliu, M.S. (2019) 'Reimbursement Legislation and Decision Making for Orphan Drugs in Central and Eastern European Countries', *Frontiers in Pharmacology*, vol. 10, <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00487>
- (405) Mance, D., Mance, D., Vitezić, D. (2016) 'Incremental cost-effectiveness pharmacoeconomic assessment of hepatitis C virus therapy: an approach for less wealthy members of the common market', *Pharmacoeconomics*, vol. 57, pp. 582-590, <https://dx.doi.org/10.3325/cmj.2016.57.582>
- (406) Mark, T. L., Swait, J. (2003) 'Using stated preference and revealed preference modeling to evaluate prescribing decisions', *Health Economics*, vol. 13, no. 6, pp. 563-573, <https://doi.org/10.1002/hec.845>
- (407) Markandya, A., Ortiz, R.A. (2011) 'General Introduction to Valuation of Human Health Risks', *Encyclopedia of Environmental Health*, pp. 871-878, <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52272-6.00302-0>

- (408) Markiewicz, O. (2021) 'Value of Life Year and Cost-Effectiveness Thresholds: The Case of Poland', *Central European Economic Journal*, vol. 8, no. 55, pp. 256–268.
<https://doi.org/10.2478/ceej-2021-0019>
- (409) Marshall, A. (2013) *Principles of Economics*, Palgrave Macmillan, London, Eight Edition, <https://doi.org/10.1007/978-1-137-37526-1>
- (410) Martin, S. (2019) 'The Kaldor–Hicks Potential Compensation Principle and the Constant Marginal Utility of Income', *Rev Ind Organ*, vol. 55, pp. 493–513.
<https://doi.org/10.1007/s11151-019-09716-3>
- (411) Martin-Lopez, B., Montes, C., Benayas, J. (2008) 'Economic valuation of biodiversity conservation: The meaning of numbers', *Conservation Biology*, vol. 22, no. 3, pp. 624–635, <https://doi.org/10.1111/j.1523-1739.2008.00921.x>
- (412) Mattingly, T. J. (2012) 'Understanding Drug Pricing', *U.S. pharmacist*, vol. 6, no. 37, pp. 40–45, pogledano: 30. 10. 20223., online:
https://www.researchgate.net/publication/274566295_Understanding_Drug_Pricing
- (413) Mauskopf, J., Earnshaw, S. (2016) 'A Methodological Review of US Budget-Impact Models for New Drugs', *Pharmacoeconomics*, vol. 34, pp. 1111–1131,
<https://doi.org/10.1007/s40273-016-0426-8>.
- (414) Mauskopf, J.A., Sullivan, S.D., Annemans, L., Caro, J., Mullins, C.D., Nuijten, M., Orlewska, E., Watkins, J., Trueman, P. (2007) 'Principles of Good Practice for Budget Impact Analysis: Report of the ISPOR TASK FORCE on Good Research Practices – Budget Impact Analysis', *Value in Health*, vol. 10, no. 5, pp. 336–347,
<https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2007.00187.x>
- (415) Mavrodi, A., Aletras, V. (2020) 'A contingent Valuation Study for Eliciting a Monetary Value of a Quality-Adjusted Life-Year in the General Greek Population', *Value in health regional issues*, vol. 22, pp. 36–43.
<https://doi.org/10.1016/j.vhri.2020.03.002>
- (416) Maxwell, J. A. (1992) 'Understanding and Validity in Qualitative Research', *Harvard Educational Journal*, vol. 62, no. 3, pp. 279–300, pogledano: 12. 1. 2024., online: <https://psycnet.apa.org/doi/10.17763/haer.62.3.8323320856251826>
- (417) McCabe, C., Claxton, K., Tsuchiya, A. (2005) 'Orphan drugs and the NHS: should we value rarity?', *BMJ*, vol. 29, pp. 1016–1016,
<https://doi.org/10.1136/bmj.331.7523.1016>
- (418) McCartney, G., Popham, F., McMaster, R., Cumbers, A. (2019) 'Defining health and health inequalities', *Public Health*, <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2019.03.023>
- (419) McDougall, J. A., Furnback, W., Wang, B.C.M., Mahlich, J. (2020) 'Understanding the global measurement of willingness to pay in health', *Journal of Market Access & Health Policy*, vol. 8, no.1, <https://doi.org/10.1080/20016689.2020.1717030>
- (420) Mendoza, R. L. (2022) 'Beyond QALYs and DALYs: factoring in the well-being effects of dietary supplementation with omega-3 fatty acids in dry eye syndrome',

- International Journal of Pharmaceutical and Healthcare Marketing*, vol. 16, no. 4, pp. 513–541, <https://doi.org/10.1108/IJPHM-11-2020-0102>
- (421) Merkert, P., Beck, M. (2017) ‘Value of travel time savings and willingness to pay for regional aviation’, *Transportation Research Part A: Policy and Practice*, vol. 96, pp. 29–42, <https://doi.org/10.1016/j.tra.2016.11.022>
- (422) Meyer, A. N. D., Giardina, T. D., Khawaja, L., Singh, H. (2021) ‘Patient and clinician experiences of uncertainty in the diagnostic process: Current understanding and future directions’, *Patient Education and Counseling*, vol. 104, no. 11, pp. 2606–2615, <https://doi.org/10.3946%2Fkjme.2018.92>
- (423) Meyer, G. S., Battles, J., Hart, J. C., Tang, N. (2003) ‘The US Agency for Healthcare Research and Quality’s activities in patient safety research’, *International Journal for Quality in Health Care*, vol. 1, pp. 25–30, <https://doi.org/10.1093/intqhc/mzg068>
- (424) Meyerhoff, J., Liebe, U. (2009) ‘Status Quo Effect in Choice Experiments: Empirical Evidence on Attitudes and Choice Task Complexity’, *Land Economics*, vol. 85, no. 3, pp. 515–528, <https://www.jstor.org/stable/27759693>
- (425) Mill, J. S. (2000) *Principles of Political Economy*, Batoche Books, Kitchener, pogledano: 19. 1. 2024., online: <https://www.proquest.com/legacydocview/EBC/3117772?accountid=208035>
- (426) Mills, A., Gilson, L. (1988) ‘Health Economics for Developing Counties: A Survival Kit’, HEEP working paper 01/88, pogledano: 26. 10. 2023., online: https://assets.publishing.service.gov.uk/media/57a08c12e5274a31e0000f98/WP01_88.pdf
- (427) Miners, A., Cairns, J., Wailoo, A. (2013) *Department of health proposals for including burden of illness into Value Based Pricing: A description and critique*, NICE Decision Support Unit, University of Sheffield, pogledano: 13. 10. 2023, online: [DSU-Burden-of-Illness-Briefing-Paper.pdf \(nice.org.uk\)](https://www.nice.org.uk/documents/default.aspx/DSU-Burden-of-Illness-Briefing-Paper.pdf)
- (428) Mitchell, P.M., Venkatapuram, S., Richardson, J., Iezzi, A., Coast, J. (2017) ‘Are Quality-Adjusted Life Years a Good Proxy Measure of Individual Capabilities?’, *PharmacoEconomics*, vol. 35, pp. 637–646, <https://doi.org/10.1007/s40273-017-0495-3>
- (429) Mohamed Ibrahim, M.I., Awiasu, A. (2020) *Generic Medicines and Biosimilars: Impact on Global Pharmaceutical Policy*. In: Babar, ZUD. (eds) *Global Pharmaceutical Policy*. Palgrave Macmillan, Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-15-2724-1_3
- (430) Mooney, C. P. (1986) ‘Criteria for Justice’, *The American Journal of Economics and Sociology*, vol. 45, no. 2, pp. 223–233, <https://www.jstor.org/stable/3486929>
- (431) Mooney, G. (1989) ‘QALYs: are they enough? A health economist’s perspective’, *Journal of Medical Ethics*, vol. 15, no. 3, pp. 148–152, <https://doi.org/10.1136%2Fjme.15.3.148>

- (432) Moradi, N., Rashidian, A., Nosratnejad, S., Olyaeemanesh, A., Zanganeh, M., Zarei, L. (2019) 'Willingness to pay for one quality-adjusted life year in Iran', *Cost Effectiveness and Resource Allocation*, vol. 17, no. 1. <https://doi.org/10.1186/s12962-019-0172-9>
- (433) Morel, T., Arckx, F., Befrits, G., Siviero, P. D., van der Meijden, C.M.J., Xoxi, E., Simoens, S. (2013) 'Managed Entry Agreements and Orphan Drugs: A European Comparative Study (2006–2021)', *Value in Health*, vol. 16, no. 7, <https://doi.org/10.1016/j.jval.2013.08.397>
- (434) Morrell, L., Wordsworth, S., Rees, S., Baker, R. (2017) 'Does the Public Prefer Health Gain for Cancer Patients? A Systematic Review of Public Views on Cancer and its Characteristics', *PharmacoEconomics*, vol. 35, no. 8, pp. 793–804, <https://doi.org/10.1007/s40273-017-0511-7>
- (435) Morton, F., S., Boller, L.T. (2017) 'Enabling Competition in Pharmaceutical Markets', Hutchins Center Working Paper #30, pagedano: 12. 4. 2023., online: [wp30_scottmorton_competitioninpharma1.pdf\(brookings.edu\)](wp30_scottmorton_competitioninpharma1.pdf(brookings.edu))
- (436) Mostafa, S., Mohammad, M. A., Ebrahim, J. (2021) 'Policies and Practices Catalysing the Use of Generic Medicines: A Systematic Search and Review', *Ethiopian Journal of Health Science*, vol. 31, no. 1, pp. 167–178, <https://doi.org/10.4314/ejhs.v31i1.19>
- (437) Mühlbacher, A., Johnson, F.R. (2016) 'Choice Experiments to Quantify Preferences for Health and Healthcare: State of Practice', *Applied Health Economics and Health Policy*, vol. 14, no. 3, pp. 253–266, <https://doi.org/10.1007/s40258-016-0232-7>
- (438) Murray, C. J. L., Acharya, A. K. (1997) 'Understanding DALYs', *Journal of Health Economics*, vol. 16, no. 6, pp. 703–730, [https://doi.org/10.1016/S0167-6296\(97\)00004-0](https://doi.org/10.1016/S0167-6296(97)00004-0)
- (439) Murray, C. J. L., Lopez, A. D. (1996) *The global burden of disease: A comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020*, World Health Organization, World Bank & Harvard School of Public Health, pagedano: 12. 3. 2023., online: <https://iris.who.int/handle/10665/41864>
- (440) Murthy, V. N. R., Ketenci, N. (2017) 'Is Technology Still a Major Driver of Health Expenditure in the United States? Evidence from Cointegration Analysis with Multiple Structural Breaks', *International Journal of Health Economics and Management*, vol. 17, no. 1, pp. 29–50, <https://dx.doi.org/10.1007/s10754-016-9196-2>
- (441) Murthy, V. N. R., Okunade, A. A. (2016) 'Determinants of U.S. Health Expenditure: Evidence from Autoregressive Distributed Lag (ARDL) Approach to Cointegration', *Economic Modelling*, vol. 59, no. C, pp. 67–73, <https://dx.doi.org/10.1016/j.econmod.2016.07>

- (442) Mwachofi, A., Al-Assaf, A. F. (2011) 'Health Care Market Deviations from the Ideal market', *SQU Medical Journal*, vol. 11, no. 3, pp. 328–337, pogledano: 12. 9. 2023., online: [squmj-11-328.pdf \(nih.gov\)](https://doi.org/10.328/squmj-11-328.pdf)
- (443) Nayak, B. K., Hazara, A. (2011) 'How to choose the right statistical test?', *Indian Journal of Ophthalmology*, vol. 59, no. 2, pp. 85–86, <https://doi.org/10.4103/0301-4738.77005>
- (444) Ndeboc Fonkwo, P. (2008) 'Pricing infectious disease', *EMBO Reports*, vol. 9, pp. 13–17, <https://doi.org/10.1038/embor.2008.110>
- (445) Németh, B., Csanádi, M., Inotai, A., Ameyaw, D., Kaló, Z. (2022) Access to High-Priced Medicines in Lower-Income Countries in the WHO European Region, Oslo Medicines Initiative Technical Report, pogledano: 30. 1. 2024., online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK587815/>
- (446) Neumann, P. J., Cohen, J. T. (2018) 'QALYs in 2018 – Advantages and concerns', *Journal of American Medical Association*, vol. 319, no. 24, pp. 2473–2474, <https://doi.org/10.1001/jama.2018.6072>
- (447) Neumann, P. J., Kim, D.D., Trikalinos, T. A., Sculoher, M. J., Salomon, J. A., Prosser, L. A., Owners, D. K., Meltzer, D. O., Kuntz, K. M., Krahn, M., Feeny, D., Basu, A., Russell, L. B., Siegel, J. E., Ganiats, T. G., Sanders, G. D. (2018) 'Future directions for Cost-effectiveness analysis in Health and Medicine', *Medical Decision Making*, vol. 38, no. 7, pp. 767–777, <https://doi.org/10.1177/0272989X18798833>
- (448) Newhouse, J. (1992) 'Medical care costs: How much welfare loss?', *J Econ Prospect*, vol. 6, pp. 3–21, <https://doi.org/10.1257/jep.6.3.3>
- (449) Ng, Y.-K. (1983) *Welfare Economics Introduction and Development of Basic Concepts*, Red Globe Press London, <https://doi.org/10.1007/978-1-349-06612-4>
- (450) NICE (2009) *Appraising life-extending, end of life treatments*, pogledano: 25. 10. 2023., online: <https://www.nice.org.uk/guidance/GID-TAG387/documents/appraising-life-extending-end-of-life-treatments-paper2>
- (451) NICE (2023) *NICE health technology evaluations: the manual*, pogledano: 28. 2. 2024., online: <https://www.nice.org.uk/process/pmg36/chapter/economic-evaluation>
- (452) Nimdet, K., Chaiyakunapruk, N., Vichansavakul, K., Ngorsuraches, S. (2015) 'A Systematic Review of Studies Eliciting Willingness-to-Pay per Quality-Adjusted Life Year: Does It Justify CE Threshold', *PLoS ONE*, vol. 10, no. 4, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122760>
- (453) Nimdet, K., Ngorsuraches, S. (2015). *Willingness to pay per quality-adjusted life year for life-saving treatments in Thailand*. *Open*, vol. 5, <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015>
- (454) Nitzan, S. (2010) *Collective Preference and Choice*, Cambridge University Press, New York

- (455) Nord, E. (1995) 'The Person-trade-off Approach to Valuing Health Care Programs', *Medical Decision Making*, vol. 15, no. 3, <https://doi.org/10.1177/0272989X9501500302>
- (456) Nord, E. Enge, A.U., Gundersen, V. (2010) ,QALYs: is the value of treatment proportional to the size of the health gain?', *Health Economics*, vol. 19, no. 5, pp. 596–607, <https://doi.org/10.1002/hec.1497>
- (457) Nord, E., Daniels, N., Kamlet, M. (2009) ,QALYs: Some Challenges', *Value in Health*, vol. 12, no. 1, pp. S10-S15, <https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2009.00516.x>
- (458) Norman, R., Hall, J., Street, D., Viney, R. (2012) 'Efficiency and equity: a stated preference approach', *Health Economics*, vol. 22, no.5, pp. 568–581, <https://doi.org/10.1002/hec.2827>
- (459) Norwegian Medicines Agency (2023) Submission Guidelines For Single Technology Assessment of Medical Products, pogledano: 16. 3. 2024., online: <https://www.dmp.no/globalassets/documents/offentlig-finansiering-og-pris/dokumentasjon-til-metodevurdering/submission-guidelines-nov-23.pdf>
- (460) Norwegian Ministry of Health and Care Service (2017) Principles for priority setting in health care Summary of a white paper on priority setting in the Norwegian health care sector, pogledano: 16. 3. 2024., online: <https://www.regjeringen.no/contentassets/439a420e01914a18b21f351143ccc6af/en-gb/pdfs/stm201520160034000engpdfs.pdf>
- (461) Nuijten, M.J.C., Mittendorf, T., Persson, U. (2011) 'Practical issues in handling data input and uncertainty in a budget impact analysis', *The European Journal of Health Economics*, vol. 12, no. 3, pp. 231–241, <https://www.jstor.org/stable/41474356>
- (462) Obradovic, M., Mrhar, A., Kos, M. (2009) 'Willingness to pay for a life-year gained from the perspective of general population', *Value in Health*, vol. 12, no. 7, [https://dx.doi.org/10.1016/S1098-3015\(10\)74393-X](https://dx.doi.org/10.1016/S1098-3015(10)74393-X)
- (463) Odluka o dopuni odluke o utvrđivanju Popisa posebno skupih lijekova, Narodne novine 16/2022-174, pogledano: 1. 10. 2023, online: https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2022_02_16_174.html
- (464) Odluka o izmjenama Odluke o utvrđivanju Popisa posebno skupih lijekova, Narodne Novine 143/2022, pogledano: 30. 7. 2023., online: [Odluka o izmjenama Odluke o utvrđivanju Popisa posebno skupih lijekova \(nn.hr\)](https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2022_07_143_2022.html)
- (465) Odluka o proglašenju zakona o izmjenama i dopunama zakona o lijekovima, Narodne novine 100/2018-1931, pogledano: 12. 12. 2023., online: https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2018_11_100_1931.html
- (466) Odluka o utvrđivanju Dopunske liste lijekova Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje, Narodne Novine 143/2022-2177, pogledano: 30. 7. 2023., online: [Odluka o](https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2022_07_143_2177.html)

[utvrđivanju Dopunske liste lijekova Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje \(nn.hr\)](#)

- (467) Odluka o utvrđivanju Osnovne liste lijekova Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje Narodne Novine 143/2022, pogledano: 1. 3. 2023., online: [Odluka o utvrđivanju Osnovne liste lijekova Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje \(nn.hr\)](#)
- (468) OECD (2006) *Projecting OECD Health and Long-Term Care Expenditures: What are the Main Drivers?* Working Paper, No 477, pogledano: 30. 9. 2023., online: <https://www.oecd.org/tax/public-finance/36085940.pdf>
- (469) OECD (2010) *OECD Health at a Glance: Europe 2010*. Paris, France: Organization for Economic Co-operation and Development, pogledano: 12. 11. 2022., online: https://health.ec.europa.eu/publications/health-glance-europe-2010_en
- (470) OECD (2018) *Discrete choice experiments in: Cost-Benefit Analysis and the Environment Future Developments and Policy Use*, pogledano: 19. 2. 2024., online: <https://doi.org/10.1787/9789264085169-en>
- (471) OECD (2020) *Availability of doctors*, pogledano: 10. 1. 2024, online: <https://www.oecd-ilibrary.org/sites/1d767767-en/index.html?itemId=/content/component/1d767767-en>
- (472) Ohkusa, Y., Sugawara, T. (2006) ‘Cost-effectiveness analysis and its application for policy evaluation for medicine or public health’, *Public Policy Review*, vol. 2, no. 1, pogledano: 30. 9. 2023., online: [Cost-effectiveness analysis and its application for policy evaluation for medicine or public health \(core.ac.uk\)](#)
- (473) Oliver, A. (2003) ‘The internal consistency of the standard gamble: tests after adjusting for prospect theory’, *Journal of Health Economics*, vol. 22, no. 4, pp. 659–674, [https://doi.org/10.1016/S0167-6296\(03\)00023-7](https://doi.org/10.1016/S0167-6296(03)00023-7)
- (474) Olofsson, S., Gerdtham, U.-G., Hultkrantz, L., & Persson, U. (2018) ‘Measuring the end-of-life premium in cancer using individual ex ante willingness to pay’, *The European Journal of Health Economics*, vol. 19, no. 6, pp. 807–820, <https://doi.org/10.1007/s10198-017-0922-6>
- (475) Olsen, J. A. (2009) *Principles in Health Economics and Policy*, Oxford University Press, New York.
- (476) Olsen, J. A. (2013a) ‘Concepts of Equity and fairness in health and health care’, In: Glied, S., Smith, P. C., editors. *The Oxford Handbook of Health Economics*, Second Edition, Oxford, United Kingdom.
- (477) Olsen, J. A. (2013b) ‘Priority preferences: “end of life” does not matter, but total life does’, *Value in Health*, vol. 16, no.6, pp. 1063–1066, <https://doi.org/10.1016/j.jval.2013.06.002>

- (478) Olsen, J. A. (2017) 'Equality and fairness', *Principles in Health Economics and Policy*, 2nd edition, Oxford, <https://doi.org/10.1093/oso/9780198794837.003.0004>
- (479) Olson, M. (1976) 'Cost-Benefit Analysis, Statistical Decision Theory, and Environmental Policy', *Proceeding of the Biennial Meeting of the Philosophy of Science Association*, vol. 2, pp. 372-394, <https://www.jstore.org/stable/192392>
- (480) Osypuk, T. L., Joshi, P., Geronimo, K., Acevedo-Garcia, D. (2014) 'Do Social and Economic Policies Influence Health? A Review', *Current Epidemiological Rep.*, vol. 1, no. 3, pp. 149-164, <https://doi.org/10.1007%2Fs40471-014-0013-5>
- (481) Ozanne, L. K., Vlosky, R. P. (1997) 'Willingness to pay for environmentally certified wood products: A consumer perspective', *Forest Product Journal*, vol. 47, no. 6, pp. 39-48, <https://doi.org/10.1016/j.forpol.2006.12.001>
- (482) Padula, W. Y., Chen, H.-H., Phelps, C. E. (2020) 'Is the Choice of Cost-Effectiveness Threshold in Cost-Utility Analysis Endogenous to the Resulting Value of Technology? A systematic Review', *Applied Health Economics and Health Policy*, vol.19, pp. 155-162, <https://doi.org/10.1007/s40258-020-00606-4>
- (483) Parry, C. (2003) 'Embracing Uncertainty: An Exploration of the Experiences of Childhood Cancer Survivors', *Qualitative Health Research*, vol. 13, no. 2, <https://doi.org/10.1177/1049732302239600>
- (484) Paulden, M., O'Mahony, J.F., McCabe, C. (2017) Discounting the Recommendations of the Second Panel on Cost-Effectiveness in Health and Medicine, vol. 35, no. 1, pp. 5-13, <https://doi.org/10.1007/s40273-016-0482-0>
- (485) Peasgood, T., Mukuria, C., Carlton, J., Connell, J., Devlin, N., Jones, K., Lovett, R., Naidoo, B., Rand, S., Rejon-Parrilla, J. C., Rowen, D., Tsuchiya, A., Brazier, J. (2021) 'What is the best approach to adopt for identifying the domains for a new measure of health, social care and carer-related quality of life to measure quality-adjusted life years? Application to the development of the EQ-HWB?', *The European Journal of Health Economics*, vol. 22, pp. 1067-1081, <https://doi.org/10.1007/s10198-021-01306-z>
- (486) Pechlivanoflou, P., van den Veen, W. J., Bos, J. H., Pastma, M. (2011) 'Analyzing generic and branded substitution patterns in the Netherlands using prescription data', *BMC Health Service Research*, vol. 11, <https://doi.org/10.1186/1472-6963-11-89>
- (487) Pennington, B., Hernandez-Alava, M., Pudney, S., Wailoo, A. (2019) 'The Impact of Moving from EQ-5D-3L to -5L in NICE Technology Appraisals', *PharmacoEconomics*, vol. 37, pp. 75-84, <https://doi.org/10.1007/s40273-018-0701-y>
- (488) Pennington, M., Baker, R., Brouwer, W., Mason, H., Hansen, D. G., Robinson, A., Donaldson, C., Bell, S., Jones-Lee, M., Wildman, J., Lancsar, E., Bacon, P., Olsen, J. A., Gyrd-Hansen, D., Kjaer, T., Beck, M., Nielsen, J. S., Persson, U., Bergman, A., ... Shackley, P. (2015) 'Comparing WTP values of different types of QALY gain elicited from the general public', *Health Economics*, vol. 24, no. 3, pp. 280-293. <https://doi.org/10.1002/hec.3018>

- (489) Pennington, M., Gomes, M., Donaldson, C. (2017) 'Handling protest responses in contingent valuation surveys', *Medical Decision Making*, vol. 37, no. 6, pp. 623–634. <https://doi.org/10.1177/0272989X17691771>
- (490) Persson, U., Jönsson, B. (2016) 'The End of the International Reference Pricing System?', *Applied Health Economics and Health Policy*, vol. 14, pp.1-8, <https://doi.org/10.1007/s40258-015-0182-5>
- (491) Petrou, P. (2021) 'Budget impact analysis: can we afford the added value?', *Journal of Medical Economics*, vol. 24, no. 1, pp. 487–489, <https://doi.org/10.1080/13696998.2021.1886108>
- (492) Petrou, S. (2009) 'Should health gains by children be given the same value as health gains by adults in an economic evaluation framework?', in Wendy Ungar (ed.), *Economic Evaluation in Child Health* (Oxford, 2009; online edn, Oxford Academic, 1 Feb. 2010), <https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780199547494.003.15>
- (493) Pettitt, D. A., Raza, S., Naughton, B., Roscoe, A., Ramakrishnan, A., Ali, A., Davies, B., Dopson, S., Hollander, G., Smith, J.A., Brindley, D.A. (2016) 'The limitations of QALY: A literature review', *Journal of Stem Cell Res Ther*, vol. 6, <https://doi.org/10.4172/2157-7633.1000334>
- (494) Pigou, A.C. (1951) 'Some aspects of Welfare Economics', *The American Economic Review*, vol. 41, no. 3, pp. 287–302, <https://www.jstor.org/stable/1802103>
- (495) Pinto Prades, J. L. (1997) 'Is the person trade-off a valid method for allocating health care resources?', *Health economics*, vol. 6, pp. 71–81, [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1099-1050\(199701\)6:1%3C71::aid-hec239%3E3.0.co;2-z](https://doi.org/10.1002/(sici)1099-1050(199701)6:1%3C71::aid-hec239%3E3.0.co;2-z)
- (496) Pinto Prades, J. L., Sanchez-Martinez, F.-I., Corbacho, B., Baker, R. (2014) 'Valuing QALYs at the end of life', *Social Science and Medicine*, vol. 133, pp. 5–14, <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2014.04.039>
- (497) Pinto-Prades, J. L., Loomes, G., Brey, R. (2009) 'Trying to estimate a monetary value for the QALY', *Journal of Health Economics*, vol. 28, no. 3, pp. 553–562. <https://doi.org/10.1016/j.jhealeco.2009.02.003>
- (498) Pinto-Prades, J.-L., Abellan-Perpiñan, J.-M. (2012) 'When normative and descriptive diverge: how to bridge the difference', *Social Choice and Welfare*, vol. 38, no. 4, pp. 569–584, <https://doi.org/10.1007/s00355-012-0655-5>
- (499) Plan zdravstvene zaštite Republike Hrvatske Narodne novine 19/2020-479, pogledano:1. 10. 2023, online: https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2020_02_19_479.html
- (500) Poder, T. G., He, J. (2016) 'Willingness to pay and the sensitivity of willingness to pay for interdisciplinary musculoskeletal clinics: a contingent valuation study in

- Quebec, Canada', *International Journal of health economics and management*, vol. 16, no. 4, pp. 337–361, <https://doi.org/10.1007/s10754-016-9193-5>
- (501) Praet, N., Devleesschauwer, B., Dorny, P., Duchateau, L., Speybroeck, N. (2013) 'What are Disability-Adjusted Life Years?', *European Journal of Public Health*, vol. 23, no. 1, <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckt126.323>
- (502) Pravilnik o davanju odobrenja za stavljanje lijeka u promet, Narodne novine 83/2013-1802, pogledano: 12. 12. 2023., online: https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013_07_83_1802.html
- (503) Pravilnik o izmjenama i dopunama pravilnika o mjerilima za određivanje najviše dozvoljene cijene lijeka na veliko i iznimno više od najviše dozvoljene cijene lijeka na veliko i godišnjeg obračuna izračuna cijene lijeka Narodne Novine, 72/2023-1191, pogledano: 30. 7. 2023., online: [Pravilnik o izmjenama i dopunama Pravilnika o mjerilima za određivanje najviše dozvoljene cijene lijeka na veliko i iznimno više od najviše dozvoljene cijene lijeka na veliko i godišnjeg izračuna cijene lijeka \(nn.hr\)](https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2023_07_72_1191.html)
- (504) Pravilnik o izmjenama i dopunama pravilnika o mjerilima za stavljanje lijekova na listu lijekova Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje kao i načinu utvrđivanja cijene lijekova koje će plaćati Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje te načinu izvještavanja o njima, Narodne Novine, 72/2023-1190, pogledano: 30. 9. 2023., online: https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2023_07_72_1190.html
- (505) Pravilnik o izmjenama pravilnika o davanju odobrenja za stavljanje lijeka u promet, Narodne novine 32/2021-687, pogledano: 30. 7. 2023., online: https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2021_03_32_687.html
- (506) Pravilnik o mjerilima za određivanje najviše dozvoljene cijene lijeka na veliko i iznimno više od najviše dozvoljene cijene lijeka na veliko i godišnjeg obračuna cijena Narodne Novine 33/2019-705, pogledano: 5. 6. 2023., online: [Pravilnik o mjerilima za određivanje najviše dozvoljene cijene lijeka na veliko i iznimno više od najviše dozvoljene cijene lijeka na veliko i godišnjeg izračuna cijene lijeka \(nn.hr\)](https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2019_03_33_705.html)
- (507) Pravilnik o mjerilima za stavljanje lijekova na listu lijekova Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje kao i načinu utvrđivanja cijene lijekova koje će plaćati Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje te načinu izvještavanja o njima Narodne novine, 33/2019-706, pogledano: 27. 7. 2022., online: [Pravilnik.pdf \(hzzo.hr\)](https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2019_03_33_706.html)
- (508) PRAVILNIK o razvršćanju zdravil na listo, Uradni list Republike Slovenija, številka 35/2013, viewed: 16.3.2024, available at: <https://www.uradni-list.si/glasilo-uradni-list-rs/vsebina/112932/#1.%C2%A0%C4%8Dlen>
- (509) PricewaterhouseCoopers (2002) The Factors Fuelling Risking Healthcare Costs. Report prepared for the American Association of Health Plans, pogledano: 10.10.2023., online: http://heartland.org/sites/all/modules/custom/heartland_migration/files/pdfs/14621.pdf

- (510) Prosser, L. A., Hammitt, J. K., Keren, R. (2007) 'Measuring Health Preference for Use in Cost-Utility and Cost-Benefit Analysis of Interventions in Children', *Theoretical and Methodological Consideration*, vol. 25, pp. 713–26, <https://doi.org/10.2165/00019053-200725090-00001>
- (511) Pruckner, G. J., Schober, T. (2018) 'Hospitals and generic versus brand-name prescription decision in the outpatient sector', *Health Economics*, vol. 27, no. 8, pp. 1264–1283, <https://doi.org/10.1002/hec.3774>
- (512) Putsch, R.W., Pololi, L. (2004) 'Distributive justice in American healthcare: institutions, power, and the equitable care of patients', *The American Journal of Managed Care*, vol. 10, no. 1., online: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15481436/#:~:text=Distributive%20justice%20in%20American%20healthcare%3A%20institutions%2C%20power%2C%20and,ethnicity.%20Institutional%20structures%20also%20contribute%20to%20this%20problem.>
- (513) Rajamoorthy, Y., Taib, N.M., Harapan, H., Wagner, A.L., Munusamy, S. (2023) 'Application of the double bounded dichotomous choice model to the estimation of parent's willingness to pay for the hand foot mouth disease vaccination: A survey in Selangor, Malaysia', *PLoS One*, vol, 18, no. 6, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0286924>
- (514) Rand, L.Z., Kesselheim, A. (2021) 'Controversy Over Using Quality-Adjusted Life-Years In Cost-Effectiveness Analysis: A Systematic Literature Review', *Health Affairs*, vol. 40, no.9, pp. 1402–1410, <https://doi.org/10.1377/hlthaff.2021.00343>
- (515) Ranganathan P. (2021) 'An Introduction to Statistics: Choosing the Correct Statistical Test', *Indian J Crit Care Med*, vol. 25, no. 2, pp.184–186. <https://doi.org/10.5005/jfp-journals-10071-23815>
- (516) Ratcliffe, J. (2000) 'Public preferences for the allocation of donor liver grafts for transplantation', *Health Economics*, vol. 9, no. 2, pp. 137–148, [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1099-1050\(200003\)9:2%3C137::aid-hec489%3E3.0.co;2-1](https://doi.org/10.1002/(sici)1099-1050(200003)9:2%3C137::aid-hec489%3E3.0.co;2-1)
- (517) Rawles, J. (1989) 'Castigating QALYs', *Journal of Medical Ethics*, vol. 15, no. 3, pp. 143-147, <https://doi.org/10.1136/jme.15.3.143>
- (518) Reaves, D. W., Kramer, R. A., Holmes, T.P. (1999) 'Does Question Format Matter? Valuing Endangered Species', *Environmental and Resource Economics*, vol. 14, pp. 365–383, <https://doi.org/10.1023/A:1008320621720>
- (519) Rebekić, A., Lončarić, Z., Petrović, S., Marić, S. (2015) 'Pearson's or spearman's correlation coefficient – which one to use?', *Poljoprivreda*, vol. 21, no. 2, pp. 47–54, <https://doi.org/10.18047/poljo.21.2.8>
- (520) Reckers-Droog, V. T., van Exel, N. J. A., Brouwer, W. B. F. (2018) 'Looking back and moving forward: On the application of proportional shortfall in healthcare priority setting in the Netherlands', *Health Policy*, vol. 122, no. 6, pp. 621–629, <https://doi.org/10.1016/j.healthpol.2018.04.001>

- (521) Remuzat, C., Urbinati, D., Mzoughi, O., El Hammi, E., Belgaied, W., Toumi, M. (2015) 'Overview of external reference pricing systems in Europe', *Journal of Market Access & Health Policy*, vol. 3, no.1, <https://doi.org/10.3402/jmahp.v3.27675>
- (522) Revill, P., Ochalek, J., Lomas, J., Nakamura, R., Woods, B., Rollinger, A., Suhrcke, M., Schulpher, M., Claxton, K. (2020) 'Cost-Effectiveness Thresholds: Guiding Health Care Spending for Population Health Improvement', World Scientific Publishing Company, pogledano: 14. 3. 2024., online: https://www.worldscientific.com/doi/pdf/10.1142/9789813272378_0003
- (523) Ribarić, E., Velić, I., Bobinac, A. (2023) 'VOLY: The Monetary Value of a Life-Year at the End of Patients' Lives', *Applied Health Economics and Health Policy*, vol. 22, pp. 97–106, <https://doi.org/10.1007/s40258-023-00829-1>
- (524) Ribarić, E., Velić, I., Bobinac, A. (2024) 'Monetary value of health – a practical decision-making framework combining equity considerations and WTP', *European Journal of Health Economics*, <https://doi.org/10.1007/s10198-024-01693-z>.
- (525) Richardson, J., Iezzi, A., Maxwell, A., Chen, G. (2017) 'Does the use of the proportional shortfall help align the prioritization of health service with public preferences?', *The European Journal of Health Economics*, vol. 19, pp. 797–806, <https://doi.org/10.1007/s10198-017-0923-5>
- (526) Richardson, J., Schlander, M. (2018) 'Health technology assessment (HTA) and economic evaluation: efficiency or fairness first', *Journal of market access & Health Policy*, vol. 7, <https://doi.org/10.1080/20016689.2018.1557981>
- (527) Richardson, J. R. J., McKie, J. Peacock, S. J., Iezzi, A. (2011) 'Severity as an independent determinant of the social value of a health service', *European Journal of Health*, vol. 12, pp. 163–174, <https://doi.org/10.1007/s10198-010-0249-z>
- (528) Rivlin, M. M. (2000) 'Why the fair innings argument is not persuasive', *BMC Medical Ethics*, vol. 1, <https://doi.org/10.1186/1472-6939-1-1>
- (529) Robberstad, B. (2005) 'QALYs vs DALYs vs LYs gained: What are differences, and what difference do they make for health care priority setting?', *Norsk Epidemiology*, vol. 15, no. 2, pp. 183–191, <https://doi.org/10.5324/nje.v15i2.217>
- (530) Robinson, A., Gyrd-Hansen, D., Bacon, P., Baker, R., Pennington, M., Donaldson, C. (2013) 'Estimating a WTP-based value of a QALY: The „chained “approach', *Social Science and Medicine*, vol. 92, pp. 92–104, <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2013.05.013>
- (531) Robinson, L. A., Hammitt, L. K., Chang, A. Y., Resch, S. (2017) 'Understanding and improving the one and three times GDP per capita cost-effectiveness thresholds', *Health Policy and Planning*, vol. 32, pp. 141–145, <https://doi.org/10.1093/heapol/czw096>

- (532) Rodrigues, C. M. C., Plotkin, S.A. (2020) 'Impact of Vaccines; Health, Economic and Social Perspective', *Frontiers in Microbiology*, vol.11, <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01526>
- (533) Rodriguez, E., Pinto, J. L. (2000) 'The social value of health programs: Is age a relevant factor?', *Universitat Pompeu Fabra Working Paper No. 473*, <https://dx.doi.org/10.2139/ssrn.235523>
- (534) Roper, L., Kirkconnell Hall, M. A., Cohn, A. (2021) 'Overview of the United States' Immunization Program', *The Journal of Infectious Diseases*, vol. 224, no. 4, pp. S-443–S451, <https://doi.org/10.1093/infdis/jiab310>
- (535) Rostamkalae, Z. K., Jafari, M., Gorji, H. A. (2022) 'A systematic review of strategies used for controlling consumer moral hazard in health systems', *BMC Health Service Research*, vol. 22, <https://doi.org/10.1186/s12913-022-08613-y>
- (536) Rotar, A., Preda, A., Löbova, O., Benković, V., Zawodnik, S., Gulacsi, L., Niewada, M., Boncz, I., Petrova, G., Dimitrova, M., Klazinga, N. (2018) 'Rationalizing the introduction and use of pharmaceutical products: The role of managed entry agreements in Central and Eastern European countries', *Health policy*, vol. 122, no. 3, pp. 230–236, <https://doi.org/10.1016/j.healthpol.2018.01.006>
- (537) Rothenberg, J. (1953) 'Conditions for a Social Welfare Function', *Journal of Political Economy*, vol. 61, no. 5, pp. 389–405, <https://www.jstor.org/stable/1827286>
- (538) Round, J. (2012) 'Is a QALY still a QALY at the end of life?', *Journal of health economics*, vol. 31, no. 3, pp. 521–527, <https://doi.org/10.1016/j.jhealeco.2012.01.006>
- (539) Round, J., Paulden, M. (2018) 'Incorporating equity in economic evaluations: a multi-attribute equity state approach', *The European Journal of Health Economics*, vol. 19, pp. 489–498, <https://doi.org/10.1007/s10198-017-0897-3>
- (540) Rousseau, S., Franck, M., De Jaeger, S. (2020) 'The Impact of Spatial Patterns in Road Traffic Externalities on Willingness-to-Pay Estimates', *Environmental and Resource Economics*, vol. 75, pp. 271–295, <https://doi.org/10.1007/s10640-019-00348-5>
- (541) Rowen, D., Braizer, J., Mukuria, C., Keetharuth, A., Hole, A. R., Tsuchiya, A., Whyte, S., Shackley, P. (2016) 'Eliciting societal preferences for weighting QALYs for burden of illness and end of life', *Medical Decision Making*, vol. 36, no. 2, pp. 210–222, <https://doi.org/10.1177/0272989X15619389>
- (542) Royne, M. B., Levy, M., Martinez, J. (2011) 'The Public Health Implications of Consumers' Environmental Concerns and Their Willingness to Pay for an Eco-Friendly Product', *The Journal of Consumer Affairs*, vol. 45, no. 2, pp. 329–343, <https://doi.org/10.1111/j.1745-6606.2011.01205.x>
- (543) Rueda, J.-D., Sieluk, J., Sanhaus, R. A., Mullins, C. D. (2020) 'Limitations and Challenges of Conducting Budget Impact Analyses in Rare Diseases: A Case Study of

- Alpha-1 Antitrypsin Deficiency’, *Value in Health Regional Issues*, vol. 23, pp. 70–76, <https://doi.org/10.1016/j.vhri.2020.04.003>
- (544) Russell, L. B., Gold, M. R., Siegel, J. E., Daniels, N., Weinstein, M. C. (1996) ,The role of cost-effectiveness in health and medicine. Panel on Cost-Effectiveness in Health and Medicine’, *JAMA*, vol. 276, no. 14, pp. 1172–1177, pogledano: 30. 7. 2023., online: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8827972/>
- (545) Russo, P., Zanuzzi, M., Carletto, A., Sammarco, A., Romano, F., Manca, A. (2023) ‘Role of Economic Evaluations on Pricing of Medicines Reimbursed by the Italian National Health Service’, *Pharmacoeconomics*, vol. 41, no. 1, pp. 107–117, <https://doi.org/10.1007/s40273-022-01215-w>
- (546) Ryen, L., Svensson, M. (2015) ‘The Willingness to pay for a quality adjusted life year: a review of the empirical literature’, *Health Economics*, vol. 24, pp. 1289–1301, <https://doi.org/10.1002/hec.3085>
- (547) Sachs, J., Malaney, P. (2002) ‘The economic and social burden of malaria’, *Nature*, vol. 415, pp. 680–685, <https://doi.org/10.1038/415680a>
- (548) Salomon, J. A. (2014) *Disability-adjusted Life Years*, In Culyer, A.J., Encyclopaedia of Health Economics, Elsevier, pp. 200–203, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-375678-7.00511-3>
- (549) Sampson, C., Zamora, B., Watson, S., Cairns, J., Chalkidou, K., Cubi-Molla, P., Devlin, N., Garcia-Lorenzo, B., Hughes, D. A., Leech, A. A., Towse, A. (2022) ‘Supply-Side Cost-Effectiveness Thresholds: Questions for Evidence-Based Policy’, *Applied Health Economics and Health Policy*, vol. 20, pp. 651–667, <https://doi.org/10.1007/s40258-022-00730-3>
- (550) Samuelson, P. A. (1947) *Foundations of economic analysis*, Harvard Economic Studies, vol. 80, Cambridge Harvard University Press.
- (551) Sanchez, M., Lopez-Mosquera, N., Lera-Lopez, F., Faulin, J. (2018) ‘An Extended Planned Behavior Model to Explain the Willingness to pay to Reduce Noise Pollution in Road Transport’, *Journal of Cleaner Production*, vol. 177, pp. 144–154, <https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2017.12.210>
- (552) Santos, A. S., Guerra-Juniro, A.A., Godman, B., Morton, A., Brandão, C.M. R. (2018) ‘Cost-effectiveness thresholds: methods for setting and examples from around the world’, *Experts Review of Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, vol. 18, no.3, pp. 277–288, <http://dx.doi.org/10.1080/14737167.2018.144381>
- (553) Saphores, J.-D., M, Nicon, H., Ogunseitan, O., Shapiro, A. A. (2007) ‘California Households' Willingness to Pay for „Green “Electronics’, *Journal of Environmental Planning and Management*, vol. 50, no.1, <https://doi.org/10.1080/09640560601048549>
- (554) SBU (2023) Health Economics, pogledano: 16. 3. 2024., online: <https://www.sbu.se/en/method2/health-economics/>

- (555) Scarpa, R., Bateman, I. (2000) 'Efficiency Gains Afforded by Improved Bid Design versus Follow-up Valuation Questions in Discrete-Choice CV Studies', *Land Economics*, vol. 76, no. 2, pp. 299–311, <https://www.jstor.org/stable/pdf/3147230.pdf>
- (556) Schäufele, I., Hamm, U. (2017) 'Consumers' perceptions, preferences and willingness-to-pay for wine with sustainability characteristics: A review', *Journal of Cleaner Production*, vol. 147, no. 20, pp. 379–394, <https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2017.01.118>
- (557) Schläpfer, F. (2008) 'Contingent valuation: A new perspective', *Ecological Economics*, vol. 64, no. 4, pp. 729–740, <https://doi.org/10.1016/j.ecolecon.2007.10.010>
- (558) Scitovsky, T. (1951) 'The State of Welfare Economics', *The American Economic Review*, vol. 41, no. 3, pp. 303–315, <https://www.jstor.org/stable/1802104>
- (559) Seiter, A. (2013) 'A Practical Approach to Pharmaceutical Policy', *Directions in Development - Human Development*, [pogledano: 25.11.2023., online: https://doi.org/10.1596/978-0-8213-8386-5](https://doi.org/10.1596/978-0-8213-8386-5)
- (560) Sen, A. (1970) 'The Impossibility of a Paretian Liberal', *Journal of Political Economy*, vol. 78, no. 1, pp. 152–157, <https://www.jstor.org/stable/1829633>
- (561) Sen, A. (1977a) 'On Weights and Measures: Informational Constraints in Social Welfare Analysis', *Econometrica*, vol. 45, no. 7, pp. 1539–1572, <https://www.jstor.org/stable/1913949>
- (562) Sen, A. (1977b) 'Social Choice Theory: A Re-Examination', *Econometrica*, vol. 45, no. 1, pp. 53–88, <https://www.jstor.org/stable/1913287>
- (563) Sen, A. (1979a) 'Utilitarianism and Welfarism', *The Journal of Philosophy*, vol. 76, no. 9, pp. 463–489, <https://www.jstor.org/stable/2025934>
- (564) Sen, A. (1979b) 'Personal Utilities and Public Judgements: Or What's wrong with welfare economics', *The Economic Journal*, vol. 89, no. 355, pp. 537–558, <http://www.jstor.org/stable/2231867>
- (565) Sen, A. (1980 – 1981) 'Plural Utility', *Proceedings of the Aristotelian Society, New Series*, vol. 81, pp. 193–215, <https://www.jstor.org/stable/4544973>
- (566) Sen, A. (1992) 'Minimal Liberty', *Economica*, vol. 59, no. 234, pp. 139–159, <https://www.jstor.org/stable/2554743>
- (567) Sen, A. (1999) 'The Possibility of Social Choice', *The American Economic Review*, vol. 89, no.3, pp. 349–378, <https://www.jstor.org/stable/117024>
- (568) Sen, A. (2006) 'What Do We Want from a Theory of Justice?', *The Journal of Philosophy*, vol. 103, no. 5, pp. 215–238, <https://www.jstor.org/stable/20619936>
- (569) Sen, A.K. (1984) *Collective Choice and Social Welfare*, Elsevier Science & Technology, San Diego, [pogledano: 19. 1. 2024, online: https://www.proquest.com/legacydocview/EBC/1877078?accountid=208035](https://www.proquest.com/legacydocview/EBC/1877078?accountid=208035)
- (570) Sen, A. K. (1997) 'From Income Inequality to Economic Inequality', *Southern Economic Journal*, vol. 64, no. 2, pp. 383–401, <https://www.jstor.org/stable/1060857>

- (571) Sendyona, S., Odeyemi, I., Maman, K. (2016) 'Perceptions and factors affecting pharmaceutical market access: results from a literature review and survey of stakeholders in different settings', *Journal of Market Access & Health Policy*, vol. 4, no. 1, <https://doi.org/10.3402/jmahp.v4.31660>
- (572) Severens, J. L., Milne, R. J. (2004) ,Discounting Health Outcomes in Economic Evaluation: The Ongoing Debate', *Value in Health*, vol. 7, no. 4, pp. 397–401, <https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2004.74002.x>
- (573) Shafie, A. A., Lim, Y. W., Chua, G. N., Azmi, M., Hassali, A. (2014) 'Exploring the willingness to pay for a quality-adjusted life-year in the state of Penang, Malaysia', *ClinicoEconomics and Outcomes Research*, vol. 6, pp. 473–481. <https://doi.org/10.2147/CEOR.S67375>
- (574) Shah, K. K., Tsuchiya, A., Wailoo, A. J. (2015) 'Valuing health at the end of life: A stated preference discrete choice experiment', *Social Science and Medicine*, vol. 124, pp. 48–56. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2014.11.022>
- (575) Shah, K. K. (2009) 'Severity of illness and priority setting in healthcare: A review of the literature', *Health Policy*, vol. 93, no. 2-3, pp. 77–84, <https://doi.org/10.1016/j.healthpol.2009.08.005>
- (576) Shah, K. K. (2017) 'Is Willingness to Pay Higher for Cancer Prevention and Treatment?', *Value in Health*, vol. 20, no. 9, <https://doi.org/10.1016/j.jval.2017.08.301>
- (577) Shah, K. K., Tsuchiya, A., Wailoo, A. J. (2014) 'Valuating health at the end of life: an empirical study of public preferences', *Journal of Health Economics*, vol. 15, no. 4, pp. 389–399, <https://doi.org/10.1007/s10198-013-0482-3>
- (578) Shang, L., Chandra, Y. (2023) 'An Overview of Stated Preference Methods: What and Why', u: *Discrete Choice Experiments Using R*, Springer, Singapore, https://doi.org/10.1007/978-981-99-4562-7_1
- (579) Sharma, D., Aggrawal, A.K., Downey, L.E., Prinja, S. (2021) 'National Healthcare Economic Evaluation Guidelines: A Cross-Country Comparison', *PharmacoEconomics-Open*, vol. 5, pp. 349–364, <https://doi.org/10.1007/s41669-020-00250-7>
- (580) Sheingold, B. H., Hahn, J. (2014) ,The history of Healthcare Quality: The First 100 Years 1860-1960', *International Journal of Africa Nursing Science*, vol. 1, no.1, pp. 18–22, pogledano: 18.8.2023., online: https://hsrc.himmelfarb.gwu.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1111&context=son_nurs_facpubs
- (581) Shiroiwa, T., Igarashi, A., Fukuda, T., Ikeda, S. (2013) 'WTP for a QALY and health states: More money for severer health states?', *Cost Effectiveness and Resource Allocation*, vol., 11, no. 1, <https://doi.org/10.1186/1478-7547-11-22>

- (582) Shiroiwa, T., Sung, Y-K, Fukuda, T., Lanf, H.-C., Bae, S.-C, Tsutani, K. (2010) ‘International survey on Willingness-to-pay (WTP) for one additional QALY gained: what is the threshold of cost effectiveness?’, *Health Economics*, vol. 19, pp. 422–437, [https://doi.org/ 10.1002/hec.1481](https://doi.org/10.1002/hec.1481)
- (583) Simoens, S. (2008) 'Trends in generic prescribing and dispensing in Europe', *Expert Review of Clinical Pharmacology*, vol. 1, no. 4, pp. 497–503, <https://doi.org/10.1586/17512433.1.4.497>
- (584) Simoens, S. (2010) ‘Creating Sustainable European Health-Care Systems through the Increased Use of Generic Medicines: A Policy Analysis’, *Journal of Generic Medicines: The Business Journal for the Generic Medicines Sector*, vol. 7, no. 2, <https://doi.org/10.1057/jgm.2010.8>
- (585) Singer, P., McKie, J., Kuhse, H., Richardson, J. (1995) ‘Double jeopardy and the use of QALYs in health care allocation’, *Journal of Medical Ethics*, vol. 21, no. 3, pp. 144–150, <https://doi.org/10.1136/jme.21.3.144>
- (586) Skedgel, C., Henderson, N., Towse, A., Mott, D., Green, C. (2022) ‘Considering Severity in Health Technology Assessment: Can we do Better?’, *Value in Health*, vol. 25, no. 8, pp. 1399–1403, <https://doi.org/10.1016/j.jval.2022.02.004>
- (587) Skedgel, C., Wailoo, A., Akehurst, R. (2014) ‘Societal Preferences for Distributive Justice in the Allocation of Health Care Resources: A Latent Class Discrete Choice Experiment’, *Medical Decision making*, vol. 35, no. 1, pp. 94–105, <https://doi.org/10.1177/0272989X14547915>
- (588) Smith, K.M., Machalaba, C.C., Seifman, R., Feferholtz, Y., Karesh, W. B. (2019) ‘Infectious diseases and economics: The case of considering multi-sectoral impacts’, *One Health*, vol.7, <https://doi.org/10.1016/j.onehlt.2018.100080>
- (589) Smith, W. S. (2019a) ‘Key questions for legislators on the institute for clinical and economic review (ICER)’, White Paper, no. 189, Pioneer Institute, Boston, pogledano: 13.2.2024., online: <https://pioneerinstitute.org/pioneer-research/health-care/key-questions-for-legislators-on-the-institute-for-clinical-and-economic-review-icer/>
- (590) Smith, W. S. (2019b) ‘The U.S. shouldn’t use the QALY’ in drug cost-effectiveness review’, Stat News, pogledano: 14. 2. 2024., online: <https://www.statnews.com/2019/02/22/qaly-drug-effectiveness-reviews/#:~:text=Because%20of%20controversy%20surrounding%20QALYs%2C%20Congress%20banned%20their,Medicaid%2C%20commercial%20health%20plans%2C%20and%20pharmacy%20benefit%20managers.>
- (591) Snider, J. T., Sussell, J., Tebeka, M. G., Gonzalez, A., Cohen, J.T., Neumann, P. (2019) ‘Challenges with Forecasting Budget Impact: A Case Study of Six ICER Reports’, *Value in Health*, vol. 22, no. 3, pp. 332–339, <https://doi.org/10.1016/j.jval.2018.10.005>

- (592) Soeteman, L., van Exel, J., Bobinac, A. (2017) 'The impact of the design of payment scales on the willingness to pay for health gains', *The European Journal of Health Economics*, vol. 18, no. 6, pp. 743–760, <https://doi.org/10.1007/s10198-016-0825-y>
- (593) Soled, D. (2021) 'Distributive Justice as a Means of Combating Systemic Racism in Healthcare', *Voices in Bioethics*, vol. 7, <https://doi.org/10.52214/vib.v7i.8502>
- (594) Song, H. J., Lee, E. K. (2018) 'Evaluation of willingness to pay per quality-adjusted life year for a cure: A contingent valuation method using a scenario-based survey', *Medicine*, vol. 97, pp. 38, <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012453>
- (595) Sorato, M. M., Davari, M., Asl, A. A., Soleymani, F., Kebriaeezadeh, A. (2020) 'Why healthcare market needs government intervention to improve access to essential medicines and healthcare efficiency: a scoping review from pharmaceutical price regulation perspective', *Journal of Pharmaceutical Health Service Research*, vol. 11, no. 4, pp. 321–333, <https://doi.org/10.1111/jphs.12379>
- (596) Sorenson, C., Drummond, M., Bhuiyan Khan, B. (2013) 'Medical technology as a key driver of rising health expenditure: disentangling the relationship', *ClinicoEconomics and outcomes research*, pp. 223–234, <https://doi.org/10.2147%2FCEOR.S39634>
- (597) Souba, W., Tsai, A. (2019) 'Beyond Better, Safer, Cheaper Health Care: What's Ultimately at Stake?', *Academic Medicine*, vol. 94, no. 11, pp. 1679–1684, <https://doi.org/10.1097/ACM.0000000000002879>
- (598) Spash, C. (2000) 'Ethical Motives and Charitable Contributions in Contingent Valuation: Empirical Evidence from Social Psychology and Economics', *Environmental Values*, vol. 9, pp. 453–479, <https://doi.org/10.3197/096327100129342155>
- (599) Spearman, C. (1904) 'The Proof and Measurement of Association between Two Things', *The American Journal of Psychology*, vol. 15, no. 1, pp. 72–101, <https://doi.org/10.2307/1412159>
- (600) Sriwaranun, Y., Gan, C., Lee, M. and Cohen, D. A. (2015) 'Consumers' willingness to pay for organic products in Thailand', *International Journal of Social Economics*, vol. 42, no. 5, pp. 480–510. <https://doi.org/10.1108/IJSE-09-2013-0204>
- (601) Statista, Netherland health insurance premiums (2022), pogledano: 4. 5. 2023., online: [Netherlands: health insurance premiums by brand 2023 | Statista](https://www.statista.com/deutschland/gesundheitsversicherung/premie/2023)
- (602) STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV (2020) Postup pro posuzování analýzy nákladové efektivity, SP-CAU-028 – W, pogledano: 16. 3. 2024., online: <https://www.bing.com/ck/a?!&&p=8c5a8e022e2d59f4JmltdHM9MTcxMDU0NzIwMCZpZ3VpZD0wMTlhMjAxYy02NTRjLTY5NGQtMWFhNS0zMTAwNjE0YzZiODYmZW5zaWQ9NTE4OA&ptn=3&ver=2&hsh=3&fclid=019a201c-654c-694d-1aa5-3100614c6b86&psq=Postup+pro+posuzov%3%a1n%3%ad+anal%3%bdzy+n%3%ad>

- [a1kladov%c3%a9+efektivit&u=a1aHR0cHM6Ly93d3cuc3VrbC5jei9maWxILzglNzg4XzFfMS9kb3dubG9hZC8&ntb=1](https://doi.org/10.1007/s10198-022-01437-x)
- (603) Steigenberger, C., Flatscher-Thoeni, M., Siebert, U., Leiter, A.M. (2022) 'Determinants of willingness to pay for health services: a systematic review of contingent valuation studies', *The European Journal of Health Economics*, vol. 23, pp. 1455–1482, <https://doi.org/10.1007/s10198-022-01437-x>
- (604) Stigler, G. J. (1957) 'Perfect Competition, Historically Contemplated', *Journal of Political Economy*, vol. 65, no. 1, pp. 1–17, <https://www.jstor.org/stable/1824830>
- (605) Stragardt, T., Schreyögg, J. (2006) 'Impact of Cross-Reference Pricing on Pharmaceutical Prices', *Applied Health Economics and Health Policy*, vol. 5, pp. 235–247, <https://doi.org/10.2165/00148365-200605040-00005>
- (606) Sund, B., Svensson, M. (2018) 'Estimating a constant WTP for a QALY - a mission impossible?', *European Journal of Health Economics*, vol. 19, no. 6, pp. 871–880. <https://doi.org/10.1007/s10198-017-0929-z>
- (607) Sustain, C. R., Thaler, R. H. (2003) 'Libertarian Paternalism is Not an Oxymoron', University of Chicago Law Review, Working Paper No. 03-2, viewed: 6. 2. 2024., available at: <https://deliverypdf.ssrn.com/delivery.php?ID=603006017073089021122084084116125087063020067072039011023111023104122014004053003033014007034003022008079098029016071060014047090065009119003000087093020092025051013099018025113067097088097019110096115094026087083011123025024086027079078111027&EXT=pdf&INDEX=TRUE>
- (608) Talisuna, A. O., Bloland, P., D'Alessandro, U. (2004) 'History, Dynamics, and Public Health Importance of Malaria Parasite Resistance', *Clinical Microbiology Reviews*, vol. 17, no. 1, pp. 235–254, <https://doi.org/10.1128/CMR.17.1.235-254.2004>
- (609) Thavorncharoensap, M., Teerawattananon, Y., Natanant, S., Kulpeng, W., Yothasamut, J., Werayingyong, P. (2013) 'Estimating the willingness to pay for a quality-adjusted life year in Thailand: Does the context of health gain matter?', *ClinicoEconomics and Outcomes Research*, vol. 5, no. 1, pp. 29–36. <https://doi.org/10.2147/CEOR.S38062>
- (610) Thomas, R., Chalkidou, K. (2016) 'Cost-effectiveness analysis', In: Cylus J., Papanicolas, I., Smith, P.C., editors. Health system efficiency: How to make measurement matter for policy and management, Denmark, pogledano: 14. 3. 2024., online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK436886/>
- (611) Thomson, K., Berry, R., Robinson, T., Brown, H., Bamba, C., Todd, A. (2020) 'An examination of trends in antibiotic prescribing in primary care and the association with area-level deprivation in England', *BMC Public Health*, vol. 20, <https://doi.org/10.1186/s12889-020-09227-x>

- (612) Thongprasert, S., Crawford, B., Sakulbumrungsil, R., Chaiyakunapruk, N., Petcharapiruch, S., Leartsakulpanitch, J., Permsuwan, U. (2015) 'Willingness to pay for lung cancer treatment: Patient versus general public values', *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, vol. 31, no. 4, pp. 264–270, <https://doi.org/10.1017/S0266462315000409>
- (613) Thönnies, S. (2019) 'Ex-post moral hazard in the health insurance market: empirical evidence from German data', *The European Journal of Health Economics*, vol. 20, pp. 1317–1333, <https://doi.org/10.1007/s10198-019-01091-w>
- (614) Tohmo, T. (2004) 'Economic value of a local museum Factors of willingness-to-pay', *Journal of socioeconomics*, vol. 33, pp. 229–240, <https://doi.org/10.1016/j.socec.2003.12.012>
- (615) Towse, A., Barnsley, P. (2013) Clarifying meanings of absolute and proportional shortfall with examples, *pogledano: 31. 1. 2023.*, online: [OHE-Note-on-proportional-versus-absolute-shortfall.pdf \(nice.org.uk\)](https://www.nice.org.uk/OHE-Note-on-proportional-versus-absolute-shortfall.pdf)
- (616) Trinh, H. Q., Begun, J. W. (2019) 'Strategic Differentiation of High-Tech Services in Local Hospital Markets', *Inquiry*, <https://doi.org/10.1177/0046958019882591>
- (617) Tsuchiya, A. (1999) 'Age-related preferences and age weighting health benefits', *Social Science & Medicine*, vol. 48, no.2, pp. 267–276, [https://doi.org/10.1016/S0277-9536\(98\)00343-8](https://doi.org/10.1016/S0277-9536(98)00343-8)
- (618) Tsuchiya, A., Dolan, P., Shaw, R. (2003) 'Measuring people's preferences regarding ageism in health: some methodological issues and some fresh evidence', *Social Science & Medicine*, vol. 57, no. 4, pp. 687–696, [https://doi.org/10.1016/S0277-9536\(02\)00418-5](https://doi.org/10.1016/S0277-9536(02)00418-5)
- (619) Tsuchiya, A., Watson, V. (2017) 'Re-Thinking 'The Different Perspectives That can be Used When Eliciting Preferences in Health'', *Health Economics*, vol. 26, no. 12, *pogledano: 30. 7. 2022.*, online: <https://www.semanticscholar.org/paper/Re-Thinking-The-Different-Perspectives-That-can-be-Tsuchiya-Watson/5ec4066ac98f4c07b4046d762c1a85a5e24acd86>
- (620) Turner, H., Lauer, J. A., Tran, B. X., Teerawattananon, Y. (2019) 'Adjusting for Inflation and Currency Changes Within Health Economic Studies', *Value in Health*, vol. 22, no. 9, pp. 1026–1032, <https://doi.org/10.1016/j.jval.2019.03.021>
- (621) Turner, H. C., Sandmann, F.G., Downey, L. E., Orangi, S., Teerawattananon, Y., Vassall, A., Jit, M. (2023) 'What are economics costs and when should they be used in health economics studies?', *Cost Effectiveness and Resource Allocation*, vol. 21, <https://doi.org/10.1186/s12962-023-00436-w>
- (622) Tversky, A., Kahneman, D. (1992) 'Advances in prospect theory: Cumulative representation of uncertainty', *Journal of Risk and Uncertainty*, vol. 5, pp. 297–323, <https://doi.org/10.1007/BF00122574>

- (623) Ubel, P.A. (1999) ‘How stable are people’s preferences for giving priority to severely ill patients?’, *Social Science & Medicine*, vol. 49, pp. 895–903, [https://doi.org/10.1016/S0277-9536\(99\)00174-4](https://doi.org/10.1016/S0277-9536(99)00174-4)
- (624) Ubel, P. A., Hirth, R. A., Chernew, M. E., Fendrick, A. (2003) ‘What is the Price of Life and Why doesn’t it Increase at the Rate of Inflation?’, *Internal Medicine*, vol. 163, no. 14, pp. 1637–1641, <https://doi.org/10.1001/archinte.163.14.1637>
- (625) Ubel, P. A., Loewenstein, G., Scanlon, D., Kamlet, M. (1996) ‘Individual utilities are inconsistent with rationing choices: A partial explanation of why oregon’s cost-effectiveness list failed’, *Medical Decision Making*, vol. 16, no. 2, pp. 108–116, <https://doi.org/10.1177/0272989X9601600202>
- (626) Uredba komisije (EZ) br. 1234/2008, pogledano: 3. 1. 2024., online: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/HR/TXT/PDF/?uri=CELEX:02008R1234-20210513>
- (627) Vallejo-Torres, L., García-Lorenzo, B., Rivero-Arias, O., Pinto-Prades, J. L. (2020) ‘The societal monetary value of a QALY associated with EQ-5D-3L health gains’, *European Journal of Health Economics*, vol. 21, no. 3, pp. 363–379. <https://doi.org/10.1007/s10198-019-01140-4>
- (628) Vallejo-Torres, L., Garcia-Lorenzo, B., Serrano-Aguilar, P. (2018) ‘Estimating a cost-effectiveness threshold for the Spanish NHS’, *Health Economics*, vol. 27, no. 4, pp. 746–761, <https://doi.org/10.1002/hec.3633>
- (629) van de Vooren, Duranti, S., Curto, A., Garattini, L. (2014) ‘A Critical Systematic Review of Budget Impact Analyses on Drug in the EU Countries’, *Applied Health Economics and Health Policy*, vol. 12, pp. 33–40, <https://doi.org/10.1007/s40258-013-0064-7>
- (630) van de Wetering, E. J., Stolk, E. A., Van Exel, N. J. A., Brouwer, W. B. F. (2013) ‘Balancing equity and efficiency in the Dutch basic benefits package using the principle of proportional shortfall’, *European Journal of Health Economics*, vol. 14, no. 1, pp. 107–115, <https://doi.org/10.1007/s10198-011-0346-7>
- (631) van de Wetering, E. J., van Exel, N. J. A., Rose, J. M., Hoefman, R. J., Brouwer, W. B. F. (2016) ‘Are some QALYs more equal than others?’, *The European Journal of Health Economics*, vol. 17, pp. 117–127, <https://doi.org/10.1007/s10198-014-0657-6>
- (632) van de Wetering, L., van Exel, J., Bobinac, A., Brouwer, W. B. F. (2015) ‘Valuing QALYs in Relation to Equity Considerations Using a Discrete Choice Experiment’, *PharmacoEconomics*, vol. 33, no. 12, pp. 1289–1300, <https://doi.org/10.1007/s40273-015-0311-x>
- (633) van Exel, J., Baker, R., Manson, H., Donaldson, C., Brouwer, W., EuroVaQ Team (2015) ‘Public views on principles for health care priority setting: findings of a European cross-country study using Q methodology’, *Social Science and Medicine*, vol. 126, pp. 128–137, <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2014.12.023>

- (634) Varkey, B. (2021) 'Principles of Clinical Ethics and Their Application to Practice', *Medical Principles and Practice*, vol. 30, no. 1, pp. 17–28, <https://doi.org/10.1159/000509119>
- (635) Venkatachalam, L. (2004) 'The contingent valuation method: a review', *Environmental Impact Assessment Review*, vol. 24, pp. 89–124, [https://doi.org/10.1016/S0195-9255\(03\)00138-0](https://doi.org/10.1016/S0195-9255(03)00138-0)
- (636) Veronesi, M., Chawla, F., Maurer, M., Lienert, J. (2014) 'Climate Change and the Willingness to Pay to Reduce Ecological and Health Risks from Wastewater Flooding in Urban Centres and the Environment', *Ecological Economics*, vol. 98, pp. 1–10, pogledano: 30. 9. 2023., online: [wp2013n1.pdf \(univr.it\)](http://wp2013n1.pdf(univr.it))
- (637) Versteegh, M. M., Ramos, I. C., Buyukkaramikli, N. C., Ansaripour, A., Reckers-Droog, V. T., Brouwer, W. B. (2019) 'Severity-adjusted probability of being cost effective', *Pharmacoeconomics*, vol. 37, pp. 1155–1163, <https://doi.org/10.1007/s40273-019-00810-8>
- (638) Vetotto, C., Meleddu, M., Vannini, M. (2022) 'Choosing pictures at an exhibition: do identity values influence the willingness to pay for art?', *Review of Social Economy*, vol. 80, no. 2, pp. 250–267, <https://doi.org/10.1080/00346764.2020.1734229>
- (639) Vicente, P., Marques, C., Reis, E. (2021) 'Willingness to Pay for Environmental Quality: The Effects of Pro-Environmental Behavior, Perceived Behavior Control, Environmental Activism, and Educational Level', *SAGE Open*, <https://doi.org/10.1177/21582440211025256>
- (640) Viscusi, W. K., Huber, J., Bell, J. (2014) 'Assessing whether there is a cancer premium for the value of a statistical life', *Health Economics*, vol. 23, no. 4, pp. 384–396, <https://doi.org/10.1002/hec.2919>
- (641) Vogler, S. (2012) 'The impact of pharmaceutical pricing and reimbursement policies on generics uptake: implementation of policy options on generics in 29 European countries – an overview', *GoBi Journal Generics and Biosimilars Initiative Journal*, vol. 1, no. 2, pp. 44–51, <https://dx.doi.org/10.5639/gabij.2012.0102.020>
- (642) Vogler, S., Kilpatrick, K., Bavar, Z.-U.-D. (2015) 'Analysis of Medicine Prices in New Zealand and 16 European Countries', *Value in Health*, vol. 18, no. 4, pp. 484–492, <https://doi.org/10.1016/j.jval.2015.01.003>
- (643) Vogler, S., Vitry, A., Babar, Z.-U.-D. (2016) 'Cancer drugs in 16 European countries, Australia and New Zealand: a cross-country price comparison study', *The Lancet Oncology*, vol. 17, pp. 39–47, [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00449-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00449-0)
- (644) Vončina, L. (2023) Politika lijekova – smjernice za razvoj javnih politika utemeljenih na dokazima, Krijesnica – udruga za pomoć djeci i obiteljima suočenim s malignim bolestima, pogledano: 24. 1. 2024, online: [216](https://zdravstveniopservatorij-</p>
</div>
<div data-bbox=)

krijesnica.hr/wp-content/uploads/2023/06/Smjernice-o-politici-lijekova_Zdravstveni-opservatorij.pdf

- (645) Vončina, L., Strbad, T., Fürst, J., Dimitrova, M., Kamusheva, M., Vila, M., Mardare, I., Hristova, K., Harsanyi, A., Atanasijević, D., Banović, I., Bobinac, A. (2021) 'Pricing and Reimbursement of Patent-Protected Medicines: Challenges and Lessons from South-Eastern Europe', *Applied Health Economics and Health Economic Policy*, vol. 19, pp. 915-927, <https://doi.org/10.1007/s40258-021-00678-w>
- (646) Vossler, C. A., Poe, G. L., Welsh, M. P., Eicher, R. G. (2004) 'Bid Design in Multiple Bounded Discrete Choice Contingent Valuation', *Environmental & Resource Economics*, vol. 29, pp. 401-418, pogledano: 14. 2. 2024., online: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s10640-004-9457-2.pdf>
- (647) VYHLÁŠKA Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky o podrobnostiach farmako-ekonomického rozboru lieku (2021), viewed: 16. 3. 2024, available: <https://www.slov-lex.sk/pravne-predpisy/SK/ZZ/2011/422/>
- (648) Wagstaff, A. (1991) 'QALYs and the equity-efficiency trade-off', *Journal of Health Economics*, vol. 10, no. 1, pp. 21-41, [https://doi.org/10.1016/0167-6296\(91\)90015-F](https://doi.org/10.1016/0167-6296(91)90015-F)
- (649) Walker, S., Sculpher, M., Drummond, M. (2011) The Methods of Cost-Effectiveness Analysis to Inform Decisions about the Use of Health Care Interventions and Programs, <https://doi.org/10.1093/OXFORDHB%2F9780199238828.013.0031>
- (650) Wallace, L. S. (2013) 'A view of Health Care Around the World', *Annals of Family Medicine*, vol. 11, no.1, <https://doi.org/10.1370/afm.1484>
- (651) Wang, Y., Wang, Z., Wang, Z., Li, X., Pang, X., Wang, S. (2021) 'Application of Discrete Choice Experiment in Health Care: A Bibliometric Analysis', *Frontiers in Public Health*, vol. 9, <https://doi.org/10.3389%2Ffpubh.2021.673698>
- (652) Weinstein, M. C, O'Brien, B., Hornberger, J., Jackson, J., Johannesson, M., McCabe, C., Luce, B. R. (2003) ,Principles of Good Practice for Decision Analytic Modeling in Health-Care Evaluation: Report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices - Modeling Studies', *Value in Health*, vol. 6, no. 1, pp. 9-17, <https://doi.org/10.1046/j.1524-4733.2003.00234.x>
- (653) Weinstein, M. C. (1988) 'A QALY is a QALY is a QALY – Or is it?', *Journal of Health Economics*, vol. 7, no. 3, pp. 289-290, [https://doi.org/10.1016/0167-6296\(88\)90030-6](https://doi.org/10.1016/0167-6296(88)90030-6)
- (654) Weinstein, M. C., Torrance, G., McGuire, A. (2009) 'QALYs: The Basics', *Value in Health*, vol. 12, no. 1, pp. S5-S9, <https://doi.org/1098-3015/09/S5>
- (655) Wetzstein, M.E. (2013) *Microeconomic Theory Second Edition: Concepts and Connections*, Taylor & Francis Group, pogledano: 2. 1. 2024., online: <https://www.proquest.com/legacydocview/EBC/1114687?accountid=208035>

- (656) White, C. (2018) 'Measuring the Social and Externality Benefits of Influenza Vaccination', pogledano: 15. 3. 2024., online: https://conference.iza.org/conference_files/WoLabConf_2018/white_c25633.pdf
- (657) Whitehead, J. C., Haab, T. C. (2013) *Contingent valuation Method*, in Shorgen, J.F., Encyclopaedia of Energy, Natural Resource, and Environmental Economics, Elsevier, pp. 334-341, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-375067-9.00004-8>.
- (658) Whitehead, S. J., Ali, S. (2010) 'Health outcomes in economic evaluation: the QALY and utilities', *British Medical Bulletin*, vol. 96, no. 1, pp. 5-21, <https://doi.org/10.1093/bmb/ldq033>
- (659) Whitehurst, D. G., Bryan, S., Lewis, M. (2011) 'Systematic review and empirical comparison of contemporaneous EQ-5D and SF-6D group mean scores', *Medical Decision Making*, vol. 31, no. 6, pp. 34-44, <https://doi.org/10.1177/0272989x11421529>
- (660) WHO guideline on country pharmaceutical pricing policies (2020) Geneva: World Health Organization; 2020. 1, Pharmaceutical pricing policies and guideline, pogledano: 4. 11. 2023., online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570140/>
- (661) Williams, A. (1985) 'Economics of coronary artery bypass grafting', *British Medical Journal*, vol. 291, pp. 326-329, <https://doi.org/10.1136/bmj.291.6491.326>
- (662) Williams, A. (1997) 'Intergenerational equity: an exploration of the 'fair innings' argument', *Health Economics*, vol. 6, pp. 117-132, [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1099-1050\(199703\)6:2%3C117::aid-hec256%3E3.0.co;2-b](https://doi.org/10.1002/(sici)1099-1050(199703)6:2%3C117::aid-hec256%3E3.0.co;2-b)
- (663) Williams, A. O., Rojanasart, S., McGovern, A. M., Kumar, A. (2022) 'A systematic review of discounting in national health economics evaluation guidelines: healthcare value implications', *Journal of Comparative Effectiveness Research*, vol. 12, no. 2, <https://doi.org/10.2217%2Fcer-2022-0167>
- (664) Windmeijer, F., de Laat, E., Douven, R., Mot, E. (2005) 'Pharmaceutical Promotion and GP prescription behaviour', *Health Economics*, vol. 15, no. 1, pp. 5-18, <https://doi.org/10.1002/hec.1007>
- (665) Wittenberg, E., Saada, A., Prosser, L. A. (2013) 'How illness affects family members: a qualitative interview survey', *Patient*, vol. 6, no. 4, <https://doi.org/10.1007/s40271-013-0030-3>
- (666) Woods, B., Revill, P., Sculpher, M., Claxton, K. (2016) 'Country-Level Cost-Effectiveness Thresholds: Initial Estimates and the Need for Further Research', *Value in Health*, vol. 19, no. 8, pp. 929-935, <https://doi.org/10.1016/j.jval.2016.02.017>
- (667) World bank (2018) Cost Control-Oriented Provisions in Croatian Pharmaceutical Policy, viewed: 18. 5. 2023, available at: [World Bank Document](#)
- (668) World Bank (2020) 'Draft Policy Note: Croatia- Value for Money in Spending on Pharmaceutical', pogledano: 20. 11. 2023., online: [World Bank Document](#)
- (669) World Bank (2023) GDP per capita (current US\$), pogledano: 29. 3. 2023., online: <https://data.worldbank.org/indicator/NY.GDP.PCAP.CD>

- (670) World Bank (2023) Inflation, Consumer prices (annual %), pogledano: 29. 3. 2023., online: <https://data.worldbank.org/indicator/FP.CPI.TOTL.ZG>
- (671) World Bank (n.d.) GDP per capita (constant 2015 US\$) – Netherlands. 2023a. pogledano: 16. 2. 2024., online: <https://data.worldbank.org/indicator/NY.GDP.PCAP.CD?end=2013&locations=NL>
- (672) World Bank (n.d.) GDP per capita (current US\$) - United Kingdom. 2023, pogledano: 18. 1. 2023., online: [GDP per capita \(current US\\$\) - Croatia, United Kingdom | Data \(worldbank.org\)](https://data.worldbank.org/indicator/NY.GDP.PCAP.CD?locations=UK)
- (673) World Health Organization (2000) The World Health Report 2000: Health Systems: Improving Performance, Geneva: World Health Organization, pogledano: 25. 5. 2023., online: [Prelims i-ixx/E \(who.int\)](https://www.who.int/prelm/ixx/E)
- (674) World Health Organization (2002) Safety of Medicines A guide to detecting and reporting adverse drug restrictions, Why health professionals need to take action, Geneva, pogledano: 9. 9. 2023., online: [ESD_Safety_ok_B \(who.int\)](https://www.who.int/medicines/safety/ESD_Safety_ok_B)
- (675) World Health Organization (2011) Health Systems Strengthening Glossary, pogledano: 28. 9. 2023., online: https://www.who.int/docs/default-source/documents/health-systems-strengthening-glossary.pdf?sfvrsn=b871d95f_4
- (676) World Health Organization (2015) Access to new medicines in Europe: technical review of policy initiatives and opportunities for collaboration and research, pogledano: 22. 1. 2024., available at: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/159405/WHO-EURO-2015-3211-42969-60044-eng.pdf?sequence=3>
- (677) World Health Organization (2022) Report signals increasing resistance to antibiotics in bacterial infections in humans and need for better data, pogledano: 22. 5. 2024., online: <https://www.who.int/news/item/09-12-2022-report-signals-increasing-resistance-to-antibiotics-in-bacterial-infections-in-humans-and-need-for-better-data>
- (678) World Health Organization (n.d.) Pharmaceutical products, pogledano: 2. 10. 2023., online: [WHO EMRO | Pharmaceutical products | Health topics](https://www.who.int/emro/topics/pharmaceutical-products)
- (679) Wouters, S., van Exel, J., Baker, R., Brouwer, W.B.F. (2017) ‘Priority to End of Life Treatments? View of the Public in the Netherlands’, *Value in Health*, vol. 20, no.1, pp. 107–117, <https://doi.org/10.1016/j.jval.2016.09.544>
- (680) Wu, Q., Jin, Z., Wang, P. (2022) ‘The Relationship Between the Physician-Patient Relationship, Physician Empathy, and Patient Trust’, *Journal of General Internal Medicine*, vol. 37, no. 6, pp. 1388–1393, <https://doi.org/10.1007/s11606-021-07008-9>
- (681) Ye, Z., Abduhilil, R., Huang, J., Sun, L. (2022) ‘Willingness to Pay for One Additional Quality Adjusted Life Year: A Population Based Survey from China’, *Applied Health Economics and Health Policy*, vol. 20, no. 6, pp. 893–904, <https://doi.org/10.1007/s40258-022-00750-z>

- (682) Ye, Z., Liu, F., Ma, J., Zhou, Z., Wang, C., Sun, L. (2021) 'Comparing the monetary value of a quality-adjusted life year from the payment card and the open-ended format', *Cost Effectiveness and Resource Allocation*, vol. 19, no. 45, <https://doi.org/10.1186/s12962-021-00298-0>
- (683) Yong, A. S. J., Lim, Y.H., Cheong, M. W. L., Hamzah, E., Teoh, S. L. (2022) 'Willingness-to-pay for cancer treatment and outcome: a systematic review', *European Journal Health Economics*, vol. 23, pp. 1037–1057. <https://doi.org/10.1007/s10198-021-01407-9>
- (684) Young, E. H. K., Chan, E. H. W. (2015) 'Evaluation of the social values and willingness to pay for conserving-built heritage in Hong Kong', *Facilities*, vol. 33, no. ½, pp. 76–98, <https://doi.org/10.1108/F-02-2013-0017>
- (685) Zakon izmjeni zakona o dobrovoljnom zdravstvenom osiguranju, Narodne Novine 85/06, 71/10, 53/20, 120/21, 23/23, pogledano: 30. 9. 2023., online: [Zakon o dobrovoljnom zdravstvenom osiguranju - Zakon.hr](http://zakonodobrovoljnomzdravstvenomosiguranju-zakon.hr)
- (686) Zakon o izmjenama i dopunama Zakona o obveznom zdravstvenom osiguranju, Narodne novine 80/13, 137/13, 98/19, 33/23, pogledano: 30. 7. 2023., online: [Zakon o izmjenama i dopunama Zakona o obveznom zdravstvenom osiguranju \(nn.hr\)](http://zakonizmjenamai dopunama Zakona o obveznom zdravstvenom osiguranju (nn.hr))
- (687) Zakon o lijekovima Narodne Novine 71/2007-2181, pogledano: 12. 3. 2023., online: [Zakon o lijekovima \(nn.hr\)](http://zakonolijekovima (nn.hr))
- (688) Zakon o lijekovima, Narodne novine 76/2013, pogledano: 2. 3. 2023., online: [Zakon o lijekovima \(nn.hr\)](http://zakonolijekovima (nn.hr))
- (689) Zakon o obaveznom zdravstvenom osiguranju i zdravstvenoj zaštiti stranaca u Republici Hrvatskoj, Narodne novine 80/13, 15/18, 26/21, 46/22, pogledano: 30. 6. 2023., online: <https://www.zakon.hr/z/634/Zakon-o-obveznom-zdravstvenom-osiguranju-i-zdravstvenoj-za%C5%A1titi-stranaca-u-Republici-Hrvatskoj->
- (690) Zhao, F.-L., Yue, M., Yang, H., Wang, T., Wu, J.-H., Li, S.-C. (2011) 'Willingness to Pay per Quality-Adjusted Life Year: Is One Threshold Enough for Decision-Making? Results From a Study in Patients with Chronic Prostatitis', *Medical Care*, vol. 49, no. 3, online: www.lww-medicalcare.com|267
- (691) Zimmermann, N., Vogler, S., Pedersen, H. B. (2015) 'Policy options to deal with high-cost medicines -survey with European policy-makers', *Journal of Pharmaceutical Policy and Practice*, vol. 8, <https://doi.org/10.1186/2052-3211-8-S1-P8>

POPIS TABLICA

Redni broj	Naziv	Stranica
1	Utvrđivanje cijene lijeka za generičke i bioslične lijekove	30–31
2	EQ-5D-3L opisni sustav	48
3	WTP per QALY istraživanja	65–75
4	WTP per LYG istraživanja	80–81
5	Ekonomске evaluacije zdravstvenih tehnologija u Europi i Svijetu	83–85
6	Prag troškovne učinkovitosti i primijenjeni kriteriji distributivne pravednosti	86–87
7	Dizajn WTP per QALY scenarija	96
8	Dizajn EoL-VOLY scenarija	100
9	Sociodemografske i ekonomske karakteristike ispitanika	110–111
10	Prosječni WTP per QALY po scenariju i dobi pacijenata u €	113–114
11	WTP per QALY vrijednosti: OE (s i bez protestnih odgovora), PaySc-1 i PaySc-2 u €	116
12	Prosječna i medijalna vrijednost WTP per QALY-ja u € - motivacija za plaćanjem dodatnog poreza	117
13	Usporedba prosječnoga korigiranog i nekorigiranog WTP per QALY-ja u €	118
14	Regresijski modeli QALY-ja (log WTP_OE zavisna varijabla)	121
15	Prosječni EoL-VOLY (zaokruženo na tisuću) u €	127
16	Prosječni EoL-VOLY s obzirom na kvalitetu života pacijenta (zaokruženo na tisuću) u €	128
17	Prosječni EoL-VOLY s obzirom na dodatne mjesece života pacijenta zbog primjene nove terapije (zaokruženo na tisuću) u €	129
18	EoL-VOLY vrijednosti: OE (s i bez protestnih odgovora), PaySc-1 i PaySc-2 (zaokruženo na tisuću) u tisućama €	131
19	Prosječna vrijednost EoL-VOLY u € – motivacija za plaćanjem dodatnog poreza	132
20	Prosječni EoL-VOLY uz primjenu različitih diskontnih stopa u € (zaokruženo na tisuću)	133
21	Regresijski modeli EoL-VOLY-ja (log WTP_OE zavisna varijabla)	135
22	Usporedba kretanja varijabli s prethodnim istraživanjima	142

POPIS GRAFIKONA

Redni broj	Naziv	Stranica
1	Struktura prihoda HZZO-a u 2022. godini	15
2	Struktura izdvajanja HZZP-a za zdravstvenu zaštitu u 2022. godini	17
3	Ukupna procijenjena izdvajanja za lijekove i izdvajanja za lijekove prema HZZO-u u % BDP-a	33
4	Izdvajanja za bolničke lijekove, lijekove na recept i posebno skupe lijekove i njihov udio u izdvajanjima za lijekove iz proračuna HZZO-a u milijardama €	34
5	Prosječni godišnji rast izdvajanja za lijekove (2014. – 2022. i procjena za 2023. – 2025.)	35
6	Izdvajanja iz proračuna HZZO-a prema kategoriji lijeka u milijunima €	36
7	Izdvajanja na lijekove iz proračuna HZZO-a i izdvajanja na lijekove za liječenje zloćudnih bolesti i imunomodulatore u Republici Hrvatskoj	37
8	Koordinatni CEA sustav i ICER	53
9	ICER i prag troškovne učinkovitosti	56
10	Diferencirani prag troškovne učinkovitosti	63
11	Odnos između očekivanog QALY dobitka i WTP-a	119
12	Diferencirani pragovi troškovne učinkovitosti	125
13	Prosječni EOL-VOLY za rak s obzirom na dodatne mjeseci života pacijenta zbog primjene nove terapije	130
14	Odnos između očekivanog LYG dobitka i WTP-a	134

POPIS FOTOGRAFIJA

Redni broj	Naziv	Stranica
1	EQ VAS	50

PRILOZI

Prilog 1: Izdvajanja za lijekove prema kategoriji u €

Godina	Ukupna izdvajanja za zdravstvenu zaštitu	Izdvajanja za bolničke lijekove (linearna procjena)	Izdvajanja za posebno skupe lijekove	Izdvajanja za lijekove na recept	Izdvajanja na participacije za lijek na dopunskoj listi lijekova (linearna procjena)	Naknade ljekarni za izdavanje lijeka (linearna procjena)	Izdvajanja za OTC lijekove (linearna procjena)
2014	2.688.918.967,55	178.061.017,58	84.156.750,28	432.779.385,89	40.519.914,43	53.253.388,41	108.194.846,47
2015	2.667.900.434,00	153.322.682,31	99.201.908,02	413.232.682,86	49.784.045,54	54.624.563,01	103.308.170,71
2016	2.689.084.125,42	158.554.776,13	123.898.488,29	425.132.544,83	56.937.419,20	58.045.554,45	106.283.136,21
2017	2.732.548.888,05	163.044.593,39	152.813.968,81	439.854.233,72	62.130.055,14	59.926.860,44	109.963.558,43
2018	2.859.797.521,53	179.790.210,58	194.260.917,38	448.179.210,83	73.443.472,96	61.934.786,65	112.044.802,71
2019	3.099.606.064,11	170.508.745,12	254.007.570,38	489.613.995,22	80.020.919,44	64.356.558,76	122.403.498,81
2020	3.151.453.519,54	171.826.774,83	294.557.572,63	548.250.715,38	87.840.232,11	66.623.068,15	137.062.678,84
2021	3.641.090.632,42	173.144.804,54	331.778.604,02	573.251.446,55	95.659.544,77	68.889.577,54	143.312.861,64
2022	3.892.753.628,91	174.462.834,24	374.626.724,93	612.959.222,24	103.478.857,44	71.156.086,93	153.239.805,56
Procjena 2023	4.773.759.435,00	175.780.863,95	340.000.000,00	635.206.000,00	111.298.170,10	73.422.596,32	158.801.500,00
Procjena 2024	4.986.860.264,00	177.098.893,66	374.278.000,00	683.522.000,00	119.117.482,76	75.689.105,71	170.880.500,00
Procjena 2025	5.188.005.993,00	178.416.923,37	392.859.000,00	744.976.000,00	126.936.795,43	77.955.615,10	186.244.000,00

Izvor: izrađeno prema HZZO (2015, 2016, 2017, 2018, 2019b, 2020, 2021, 2022, 2023a, 2023b)

Prilog 2: Izdvajanja za lijekove u € i njihov udio u BDP-u

Godina	Procijenjena ukupna izdvajanja za lijekove*	Izdvajanja za lijekove iz proračuna HZZO-a**	BDP	Procjena ukupnog broja stanovnika	Ukupna izdvajanja za lijekove po stanovniku	Ukupna izdvajanja za lijekove (% BDP-a)	Izdvajanja za lijekove iz proračuna HZZO-a po stanovniku	Izdvajanja za lijekove iz proračuna HZZO-a (% BDP-a)
2014	896.965.303,08	694.997.153,76	44.668.657.508,79	4.225.316	212,28	2,01	164,48	1,56
2015	873.474.052,46	665.757.273,19	45.837.547.282,50	4.190.669	208,43	1,91	158,87	1,45
2016	928.851.919,10	707.585.809,25	47.441.369.699,38	4.154.213	223,59	1,96	170,33	1,49
2017	987.733.269,94	755.712.795,93	49.626.119.848,70	4.105.493	240,59	1,99	184,07	1,52
2018	1.069.653.401,10	822.230.338,79	52.060.654.323,45	4.076.246	262,41	2,05	201,71	1,58
2019	1.180.911.287,73	914.130.310,72	54.909.947.574,49	4.058.165	290,99	2,15	225,26	1,66
2020	1.306.161.041,94	1.014.635.062,84	50.569.248.125,29	4.036.355	323,60	2,58	251,37	2,01
2021	1.386.036.839,06	1.078.174.855,10	58.407.724.467,45	3.826.305	362,24	2,37	281,78	1,85
2022	1.489.923.531,35	1.162.048.781,42	67.993.098.413,96	3.850.894	386,90	2,19	301,76	1,71
Procjena 2023	1.494.509.130,37	1.150.986.863,95	64.269.475.228,76	3.818.698	391,37	2,33	301,41	1,79
Procjena 2024	1.600.585.982,14	1.234.898.893,66	66.645.273.224,65	3.770.801	424,47	2,40	327,49	1,85
Procjena 2025	1.707.388.333,90	1.316.251.923,37	69.021.071.220,53	3.722.904	458,62	2,47	353,56	1,91
Napomena: *procijenjena ukupna izdvajanja za lijekove = izdvajanja za bolničke lijekove + izdvajanja za posebno skupe lijekove + izdvajanja za lijekove na recept + izdvajanja na participacije za lijekove na dopunskoj listi + naknade ljekarni + izdvajanja za OTC lijekove. **izdvajanja za lijekove iz proračuna HZZO-a = izdvajanja za bolničke lijekove + izdvajanja za posebno skupe lijekove + izdvajanja za lijekove na recept.								

Izvor: izrađeno prema HZZO (2015, 2016, 2017, 2018, 2019b, 2020, 2021, 2022, 2023a, 2023b), Državnom zavodu za statistiku (2022c i 2023)

Prilog 3: Top 15 lijekova prema financijskim izdvajanjima koji se financiraju iz proračuna HZZO-a u 2022. godini u €

R. br.	INN*	Izdvajanja u EUR	Lista lijekova**	Glavna namjena lijeka	Udio u izdvajanjima za lijekove iz proračuna HZZO-a (%)	Izdvajanje za lijek po stan. u €
1	pembrolizumab	49.171.683,85	PSL	rak	4,2	12,77
2	ibrutinib	21.850.331,14	PSL	rak	1,9	5,67
3	rivaroksaban	19.899.796,40	OLL	sprječavanje stvaranja krvnih ugrušaka	1,7	5,17
4	namirnice za enteralnu primjenu	17.308.957,46	OLL	liječenje bolesnika s pothranjenošću	1,5	4,49
5	atezolizumab	16.743.648,02	PSL	rak	1,4	4,35
6	enzalutamid	16.389.404,87	PSL	rak	1,4	4,26
7	nivolumab	15.199.977,97	PSL	rak	1,3	3,94
8	okrelizumab	14.227.173,27	PSL	multipla skleroza	1,2	3,69
9	bevacizumab	13.641.323,78	OLL	rak	1,2	3,54
10	daratumumab	13.168.883,00	PSL	rak	1,1	3,41
11	paliperidon	12.819.525,78	OLL	shizofrenija	1,1	3,32
12	pantoprazol	12.388.010,35	OLL	akutna krvarenja iz gornjeg gastrointestinalnog sustava	1,1	3,21
13	lenalidomid	12.135.430,22	OLL	rak	1,0	3,15
14	pertuzumab	12.037.997,74	PSL	rak	1,0	3,12
15	cjep.prot. COVID-19	12.009.617,23	OLL	COVID-19	1,0	3,12

Napomena: *INN označava međunarodno prihvaćeno ime lijeka. ** PLS je oznaka za popis posebno skupih lijekova, OLL je oznaka za osnovnu listu lijekova. Od svih prikazanih lijekova, jedino se lijek pantoprazol nalazi na listi 50 najrabljenijih lijekova prema DDD/1000/dan (na trećem mjestu) te zbog toga nije prikazana potrošnja lijeka prema DDD/1000/dan.

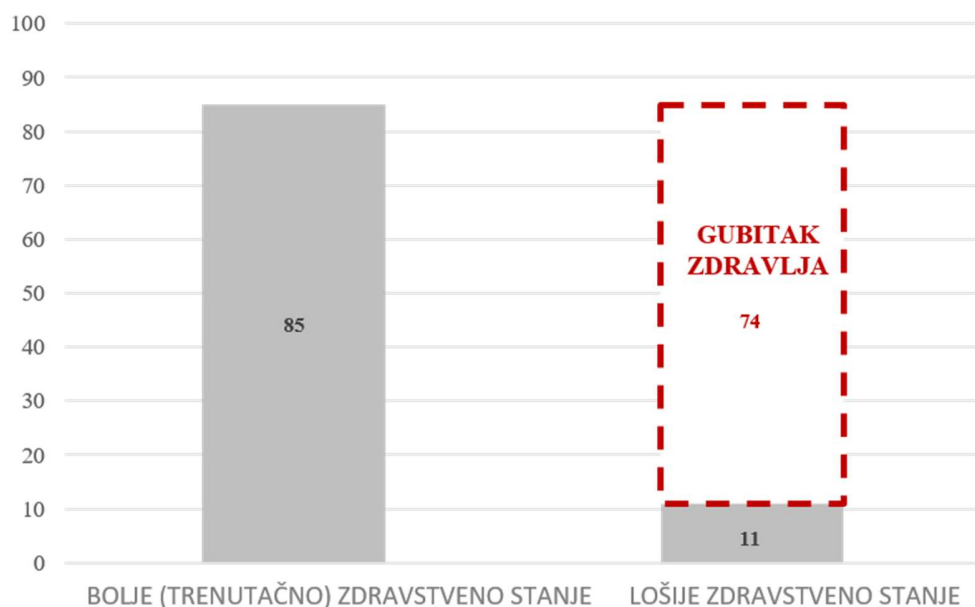
Izvor: HALMED (2022) i Državni zavod za statistiku (2023b)

Prilog 4: Upute za rješavanje WTP per QALY pitanja

Na početku svakog pitanja, molimo Vas obratite pozornost na zdravstvena stanja prikazana na grafikonu i pretpostavite kako bi se neka osoba mogla osjećati u boljem (trenutačnom) zdravstvenom stanju.

Zdravstveno stanje neke osobe prikazano je kroz promjenu u razini kvalitete njezina života, pri čemu vrijednost 100 predstavlja najbolju moguću kvalitetu dok vrijednost 0 predstavlja smrt. U ovom primjeru, kvaliteta života osobe u boljem zdravstvenom stanju je 85, a u lošijem zdravstvenom stanju je 11.

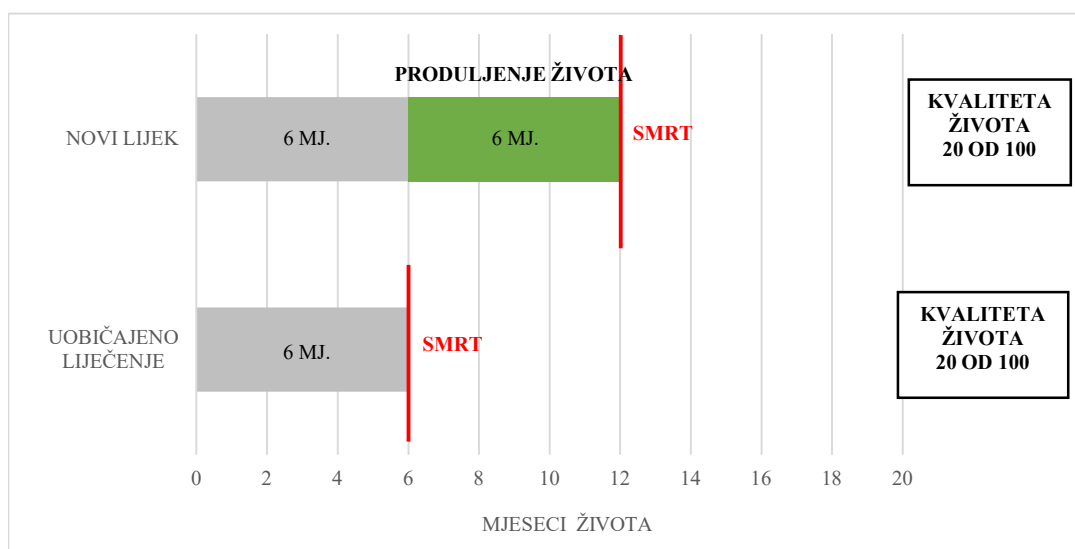
Prostor omeđen isprekidanim crtama, prikazan u okviru stupca lošije zdravstveno stanje, predstavlja gubitak zdravlja u vrijednosti od 74 boda u kvaliteti života (trajanje života se ne mijenja).



U nastavku upitnika također se mogu pojaviti pitanja koja se odnose na produljenje života oboljelih osoba. Razina u kvaliteti života takvih osoba navedena je na krajnjoj desnoj strani grafikona.

Prilog 5: Upute za rješavanje EOL-VOLY pitanja

U ovom primjeru osoba će uz uobičajeni oblik liječenja živjeti još šest mjeseci, a nakon toga nastupa smrt. Novi lijek može joj produljiti život za još šest mjeseci (označeno zelenom bojom). Imajte na umu da je razina kvalitete života tog pacijenta jednaka u oba scenarija (tj. lijek ne utječe na poboljšanje kvalitete života nego samo produljuje njegovo trajanje).



Molimo Vas da pitanja pažljivo pročitate i pokušate dati što iskreniji odgovor.

Prilog 6: Spearmanov koeficijent korelacije

Varijable	Log (QALY)	Dob	Log (dohodak kućanstva)	Zdravstveno stanje VAS	Razina obrazovanja - viša i visoka	Malodobna djeca (da)	Spol (muško)	Bračni status - udana/oženjen	Vlasnik obrta ili samostalne djelatnosti	Izdvajanja za zdravstvo su premala (4 i 5)
Log (QALY)	1,000									
Dob	-0,001	1,000								
Log (dohodak kućanstva)	0,017	-0,008	1,000							
Zdravstveno stanje VAS	0,014	-0,204	0,115	1,000						
Razina obrazovanja - viša i visoka	-0,016	0,053	0,218	0,050	1,000					
Malodobna djeca (da)	-0,018	-0,160	0,105	0,006	-0,024	1,000				
Spol (muško)	0,020	0,158	0,096	-0,057	-0,003	-0,026	1,000			
Bračni status - udana/oženjen	0,011	0,407	0,151	-0,078	0,016	0,272	0,028	1,000		
Vlasnik obrta ili samostalne djelatnosti	-0,007	0,044	0,054	0,016	-0,007	0,033	0,054	-0,006	1,000	
Izdvajanja za zdravstvo su premala (4 i 5)	-0,034	-0,172	-0,041	-0,005	-0,003	0,040	-0,117	-0,075	-0,003	1,000

Izvor: izrada autora

Prilog 7: Spearmanov koeficijent korelacije

Varijable	Kvaliteta života	Kvadrirana kvaliteta života	LYG	Log (dohodak kućanstva)	Dob	Broj pacijenata	Spol (muški)	Bračni status - udana/oženjen	Malodobna djeca (da)	Razina obrazovanja - viša i visoka	Zdravstveno stanje VAS	Vlasnik obrta ili samostalne djelatnosti	Izdvajanja za zdravstvo su premala (4 i 5)
Kvaliteta života	1,000												
Kvadrirana kvaliteta života	1,000	1,000											
LYG	-0,134	-0,134	1,000										
Log (dohodak kućanstva)	0,008	0,008	0,016	1,000									
Dob	0,005	0,005	-0,041	-0,013	1,000								
Broj pacijenata	0,217	0,217	-0,815	0,001	0,006	1,000							
Spol (muški)	-0,020	-0,020	-0,034	0,116	0,123	0,035	1,000						
Bračni status - udana/oženjen	-0,004	-0,004	0,002	0,158	0,427	0,011	0,036	1,000					
Malodobna djeca (da)	-0,038	-0,038	-0,016	0,140	-0,122	0,008	-0,038	0,337	1,000				
Razina obrazovanja - viša i visoka	0,016	0,016	-0,022	0,230	0,049	0,012	-0,016	-0,015	0,002	1,000			
Zdravstveno stanje VAS	0,009	0,009	0,013	0,096	-0,204	-0,003	-0,033	-0,069	0,026	0,026	1,000		
Vlasnik obrta ili samostalne djelatnosti	-0,057	-0,057	-0,043	0,114	0,031	0,025	0,090	-0,010	0,028	0,061	0,028	1,000	
Izdvajanja za zdravstvo su premala (4 i 5)	-0,017	-0,017	0,025	-0,015	-0,195	-0,045	-0,125	-0,048	0,068	-0,023	0,001	-0,017	1,000

Izvor: izrada autora

EXTENDED ABSTRACT

1. INTRODUCTION

The financing of innovative (patent-protected) medicines is a challenge for public health budgets. Many European countries apply economic evaluations when making decisions about funding health technologies from public budgets, especially when it comes to innovative or patent-protected medicines (Santos et al., 2018). Cost-effectiveness analyses (CEA, benefits expressed in life year gained - LYG unit) and cost-utility analyses (CUA, benefits expressed in quality-adjusted life year - QALY unit) are most used when conducting economic evaluations in healthcare, with CEA being preferred (Vončina et al., 2021; Malinowski et al., 2019; Table 1). In this study, the term "cost-effectiveness analysis" is used for both types of analyses. Cost-effectiveness analysis is used to calculate the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of two or more medicines (Drummond et al., 2015). The medicine is considered cost-effective if the value of the ICER is below a predetermined cost-effectiveness threshold.

The cost-effectiveness threshold can be determined from the perspective of the healthcare system by identifying the opportunity cost of financing a particular healthcare technology, referred to as the cost-effectiveness threshold on the supply side (k) (Neumann et al., 2018; Sampson et al., 2022; Woods et al., 2016), or on the basis of social preferences, i.e. the monetary valuation of health benefits, referred to as the cost-effectiveness threshold on the demand side (v) (Robinson et al., 2017; Ryen & Svensson, 2014; Brouwer et al., 2019). The cost-effectiveness threshold could also be determined using an external economic indicator (e.g. the level of gross domestic product (GDP) per capita) (Bertman et al., 2016; Chi et al., 2020), but such a threshold neither represents society's preferences nor reflects opportunity costs. In this study, the cost-effectiveness threshold is understood as the cost-effectiveness threshold on the demand side (v).

Irrespective of the applied perspective for the calculation of the cost-effectiveness threshold, the cost-effectiveness threshold can be uniform (as in Hungary, Poland and Slovenia; Table 1) or differentiated (as in the UK, Norway, the Netherlands; Table 1), i.e. context-dependent in terms of the characteristics of the patients receiving the medicine or the characteristics of the medicine itself (Versteegh et al., 2019). The differential cost-effectiveness threshold considers the specific characteristics of patients, health interventions or diseases and attempts to strike a balance between fairness and efficiency when conducting economic evaluations of health technologies. Rather than comparing the ICER of each intervention to a single cost-effectiveness threshold, different interventions (depending on the characteristics of the intervention or intervention beneficiary) can be compared to different cost-effectiveness thresholds (Bobinac, 2012), so that:

$$(1) \frac{\Delta C}{\Delta E_i} < v_i$$

ΔC represents the incremental cost, while ΔE represents the incremental utility of the new health technology compared to an appropriate comparator (typically, compared to standard care). The left-hand side of the equation represents the ICER, while v represents the willingness to pay for

a unit of health, usually expressed as a quality-adjusted life year (QALY). The index i denotes different patient groups or different types of diseases, which means that the willingness to pay for QALYs may depend on the characteristics of patients i (e.g. age, severity of the disease or rarity of the disease) or diseases and that QALYs may be considered more valuable for certain patients/diseases than for others (e.g. patients of younger age, with a more severe health condition, patients with a rare disease, cancer type or cancer progression stage).

In different countries, cost-effectiveness thresholds generally vary according to the severity of the disease or its rarity (Table 1). Therapies for these diseases are usually evaluated against higher cost-effectiveness thresholds, reflecting a higher societal willingness to pay per QALY for more severe health conditions or for medicine to treat rare diseases (Kaufman, 2012; Arroyos-Calvera et al., 2019). Applying higher thresholds in the evaluation of these technologies compared to others means sacrificing the efficiency of health production in favour of a more equitable distribution of health and healthcare (Rowen et al., 2015).

Table 1: Economic evaluations, cost-effectiveness thresholds and applied criteria of distributive justice

State	Type of Economic Evaluation	Outcome	Utility expression	Budget impact analysis	CET***	CET***/ GDP per capita	Distributive justice criteria	Source
UK	CUA, CCA*	QALY	EQ-5D	Obligatory	For all healthcare technologies: Lower Higher High (ex end-of-life) Exclusive to rare diseases and medicines with priority procedure: Lower Higher	0.7 1.0 1.7 3.48 10.45	For all healthcare technologies: Disease severity Exclusive to rare diseases and medicines with priority procedure: Absolute shortfall	ISPOR (2023); NICE (2022); Kovács et al. (2022); Castle, Kelly & Gathani (2022)
Sweden	CEA, CUA, CMA**	QALY, WTP	SG, TTO, EQ-5D	Not part of reimbursement guidelines; can be asked for in other part of application	Lower High Very high	0.2 1.1 2.2	Severity of disease	ISPOR (2020); SBU (2023); Kovács et al. (2022)
Netherlands	CUA	QALY	EQ-5D	Not obligatory	Lower Medium Higher	0.5 1.2 1.9	Severity of disease	ISPOR (2024); Kovács et al. (2022)
Poland	CEA, CUA, CC***	Change in health state	EuroQol questionnaire or HUI	Not obligatory	Single	2.6	/	ISPOR (2022d); Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (2016); Malinowski et al. (2019); Kovács et al. (2022)
Slovenia	CEA, CUA, CMA, cost analysis	QALY	N.A.	Obligatory	Single	1.2	/	Pravilnik o razvrščanju zdravil na listo (2013); ISPOR (2022c); Vončina et al. (2021); Kovács et al. (2022)

Slovak Republic	CUA, CEA	QALY	TTO or SG (VAS)	Obligatory	Lower (28* average weekly wage) Higher (40* average weekly wage)	1.8 2.6	Severity of disease, rare disease	ISPOR (2022a); VYHLÁŠKA Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky o podrobnostiach farmako-ekonomického rozboru lieku (2021); Malinowski et al. (2019); Kovács et al. (2022)
Hungary	CUA, CEA, CMA**	QALY	EQ-5D-5L, EQ-5D-3L	Obligatory	Single (3 times GDP per capita)	3	/	Emberi Erőforrások Minisztériuma Egészségügyi Szakmai Kollégium (2024); ISPOR (2022b); Vončina et al. (2021); Kovács et al. (2022)
Note: / means not applicable; * Cost-comparison analysis; ** It is applied if the benefits between two healthcare technologies are comparable based on available evidence; *** cost-effectiveness threshold								

Source: authors' research

The most commonly used criterion in empirical research and medicine funding decision-making is the severity of illness (Table 1; Kouakou & Poder, 2021), which is often expressed as a proportional shortfall (Skedgel et al., 2022). The proportional shortfall is the ratio between the potential QALY gain a person could achieve with treatment and the actual QALY gain the person achieves without treatment, defined as (Bobinac, 2012):

$$(2) PS = \frac{QALY_n - QALY_m}{QALY_n}$$

where $QALY_n$ represents the potential QALY gain that the patient could achieve with treatment and $QALY_m$ represents the existing QALY gain that the patient achieves without treatment.

In addition to the severity of the disease, the age of the recipient of the medicine could also be a criterion that can be implicitly used in the context of ethical considerations when evaluating new medicines. Although the relationship between age and different disease severities is complex and not unidimensional, disease severity (including PS) may naturally favour younger patients over older ones. However, PS does not adequately reflect societal interests with respect to age (Reckers-Droog, van Exel & Brouwer, 2019), which warrants a separate analysis of societal preferences for disease severity and age.

Many countries around the world require economic evaluations as part of the documentation on which medicine funding decisions are based (Table 1 provides a list of official national thresholds). The guidelines and recommendations for conducting economic evaluations of new medicines in these countries prescribe rules or instructions set by a regulatory body or government agency. In addition to the economic evaluation, some countries also require an analysis of the budgetary impact of new medicines (Table 1).

When deciding on the inclusion of medicines in the list of medicines (i.e., funding from public sources), the Croatian Health Insurance Fund (CHIF) assesses the criteria of the therapeutic value of the medicine in relation to the proposed indication and its relative therapeutic value, but independently of the economic evaluation framework (i.e. it considers the costs in the budget impact analysis and the benefits separately). In addition to the budget impact analysis, CHIF allows the application for inclusion of a medicinal product to be accompanied by an economic evaluation prepared for the needs of other European countries (i.e. a cost-effectiveness analysis/cost-utility analysis) (Pravilnik o izmjenama i dopunama pravilnika o mjerilima za stavljanje lijekova na listu lijekova, NN 33/2019-706, 72/2023-1190; hereafter: Bylaw). CHIF does not require economic evaluations from other countries to be adapted to Croatian data on costs and clinical practise in order to obtain country-specific results for Croatia. For the interpretation of the results of such economic evaluations, which

would be based on Croatian data, it is necessary, among other things, to define the cost-effectiveness threshold in Croatia.

Research objectives and hypotheses

Despite the widespread use of the cost-effectiveness threshold for the interpretation of the results of economic evaluations (Kovács et al., 2022), the cost-effectiveness threshold has not yet been defined (nor empirically studied) in Croatia, so it is currently not possible to assess when a particular medicine is cost (in)effective in the context of the Croatian healthcare system. Countries that do not have a specific (implicit or explicit) cost-effectiveness threshold cannot adequately interpret the results of economic evaluations (e.g., Bertram et al., 2016).

The aim of the thesis is to empirically explore the monetary value of a health gain (expressed as Quality-adjusted life year - QALY or Life year gained - LYG) in different contexts and thus contribute to the debate on the usefulness of economic evaluations in healthcare decision-making (with a particular focus on innovative medicines) and on the appropriate level of the cost-effectiveness threshold, required for the interpretation of the results of economic evaluations and thus contribute to the debate on increasing the “value for money” in the financing of healthcare in Croatia.

In accordance with the research objective, the main hypothesis of the dissertation was formulated as follows: By applying an evidence-based (differentiated) cost-effectiveness threshold as a socially acceptable criterion, it is possible to increase the cost-effectiveness of allocations for pharmaceuticals from the public budget.

Four auxiliary hypotheses emerged from the main hypothesis:

AH1: The cost-effectiveness threshold in the Republic of Croatia is lower than 3 times GDP per capita

AH2: The level of the cost-effectiveness threshold varies according to the severity of the health condition

AH3: The level of the cost-effectiveness threshold varies depending on the age of the patients for whom the health technology is intended

AH4: The value of an additional year of life is relatively higher for rare diseases and cancer than for other diseases.

2. METHODS

The contingent valuation method enables the assessment of value and demand for products or services for which there is no recognised market price (Pennington, Gomes & Donaldson, 2017; Carson, 2000; Venkatachalam, 2004). In health economics, the contingent valuation method (also known as the willingness-to-pay (WTP) method) is used to assign the monetary

value of (or the benefits of) health programmes or health gains (Bayoumi, 2004). This method is mainly used to determine the population's preferences regarding the monetary value of the duration and/or quality of life (Mavrodi & Aletras, 2020). The willingness-to-pay method attempts to determine the amount a person would pay to prevent a negative outcome (e.g. loss of health) or achieve a positive outcome (e.g. improved health) (Hausman, 2012).

The contingent valuation method is used in this study to determine the monetary value of a quality-adjusted life year (QALY) unit and the value of a life year at the end-of-life (EoL-VOLY) unit. In the next section, we present the scenario design used to assess the willingness to pay for QALY and EoL-VOLY units.

2.1. Design of the WTP per QALY scenarios

The design used in the evaluation of WTP per QALY in the Netherlands (Bobinac et al., 2010, 2012, 2013, 2014) was applied to the Croatian context. Based on 42 health states previously used to determine EQ-5D-3L rates for the UK (Kind et al., 1998) and the Netherlands (Lamers et al., 2006), 29 hypothetical scenarios were created. In contrast to most previous studies (Kouakou & Poder, 2021), which mainly relied on the individual perspective of the respondents, the QALY scenarios were based on the social-inclusive-individual perspective. This perspective reflects the real-world conditions of healthcare financing, where everyone participates in the healthcare system but is not sure when or if they will need a particular healthcare service (Dolan & Olsen, 2002; Tsuchiya & Watson, 2017).

In the WTP per QALY assessment, respondents answered randomly to one or two of the 29 scenarios in the contingent valuation to ensure a balance of scenarios (Bateman & Jones, 2005). Each scenario graphically represents the quality of life in two health states. The better health status was always shown on the left-hand side. The difference between the better and worse health states represents a hypothetical QALY gain for a constant duration of one year.

The scenarios varied according to the QALY gain, the risk of a QALY gain occurring, the size of the risk group and the age of the patients receiving the medicine. In each scenario, a pre-specified magnitude of QALY gain was assigned a risk of that QALY gain occurring (known as the veil of ignorance, which mimics real-world conditions). The risk values were set at 2%, 4%, 10% or 50%. To better understand the concept of risk, the risk of going from better to worse health was expressed as X individuals out of 100 (i.e. 4 individuals out of 100).

In contrast to previous studies (e.g., Kouakou & Poder, 2021), in which it was claimed that the new health technology would be financed from the respondents' own resources, in this study the new health technology is financed by an additional tax with a duration of one year outside the public healthcare budget. The willingness to pay for the QALY gain was asked

using a payment scale and an open-ended question. Respondents selected the maximum amount they would be willing to pay each month for the next 12 months to avoid a deterioration in health (PaySc-1) and the maximum amount they would not pay under any circumstances (PaySc-2). In the subsequent open-ended question (WTP-OE), respondents indicated the monthly amount they would definitely pay within the range of the previously selected payment scale (PaySc-1 and PaySc-2). The payment scale ranges from €0 to €140.

The aim was also to determine whether respondents rated different health conditions differently depending on the severity of the illness and the age of the patients receiving the medication. Disease severity was expressed by the proportional shortfall (calculated on the basis of equation 2). To test whether population preferences varied according to the characteristics of patients receiving the medication, 5 of the 29 scenarios were repeated. In these scenarios, it was emphasised that the at-risk group consisted of people older than 67 years (elderly) or younger than 14 years (children).

2.2. Design of the EoL-VOLY scenarios

The estimated EoL-VOLY value refers to the WTP per LYG in patients with a 100% risk of death who are about to die. The patient will die, but the question is how long they will live in this state of health. In the scenarios, the WTP was analysed for life extension with a certain quality of life. Respondents randomly answered one or two of the 31 hypothetical scenarios generated (Bateman & Jones, 2005). As with the WTP per QALY scenarios, the social-inclusive individual perspective is applied.

In each scenario, life expectancy under the standard treatment and under the new treatment is presented. Respondents are informed that an unknown group of patients with the standard treatment currently have 6 months to live before they die. The scenarios differed in terms of group size, additional years of life gained with the new medicine, quality of life and disease type. The group size in the scenarios was set at 1,000 and 14,000 patients. The group size varied in order to maintain the rarity of the disease under investigation. Depending on the scenario, the new therapy could prolong life by 2, 6, 12, 18 or 48 months. The quality of life in which the patient will live until the end of life is the same under the standard treatment and the new treatment. Depending on the scenario, the quality of life was determined at values of 0.2, 0.4, 0.6 and 0.8. The disease types in each scenario referred to cancer, a rare disease and a severe illness in general to explore whether respondents had preferences for funding rare disease and cancer patients over other end-of-life health conditions. The payment vehicles are the same as for the WTP per QALY assessment. The only difference is that in the EoL-VOLY assessment, the payment scale ranges from €0 to €40.

2.3. The questionnaire

The online questionnaire consisted of five parts: (1) an introduction informing respondents about the purpose of the survey and the duration of the questionnaire, (2) socioeconomic and demographic characteristics of the respondents and their current self-assessed health status presented on a VAS scale and using the EQ-5D-3L descriptive system, (3) instructions for answering the QALY and EoL-VOLY questions, (4) the willingness to pay for an additional quality-adjusted life year (WTP per QALY) and (5) the willingness to pay for an additional year of life at the end of life (EoL-VOLY). At the end of the questionnaire, respondents had the opportunity to express their opinion on the questionnaire using rating scales and an open question.

The online questionnaire was conducted by a professional market research sampling agency, on a representative sample of the Croatian population (N=1,500) in terms of age (people over 18), gender, education level and regional distribution. Prior to the full implementation of the questionnaire, a pilot study was conducted with a smaller sample (N=100) to test the clarity of the task, the range of payment scales and the design of the questionnaire. As no problems were identified during the pilot study in relation to the clarity of the task and the design of the questionnaire, the final survey was conducted.

Parametric (t-tests and multilinear regression) and non-parametric tests (Mann-Whitney U-test) were used to test the hypotheses. Multi-linear regression was used to assess the theoretical validity of the model (in terms of whether the variables behaved as expected). Before running the regression models, Spearman's correlation coefficient (Artusi, Verderio & Marubini, 2002) was used to check whether there was a correlation between the variables. The data was analysed using the statistical software Stata 14.

2.4. Analysis: WTP per QALY

The expected QALY gain (or expected QALY loss avoided) estimated in each scenario consisted of the difference in utility between two health states (calculated based on the EQ-5D-3L tariff) combined with disease duration (1 year) and the probability of health state deterioration. The expected QALY gain was calculated as follows:

$$(3) \textit{Expected QALY gain} = (u(HS1) - u(HS2)) * t * p$$

where $u(HS1)$ stands for the current state of health, $u(HS2)$ for the worse state of health, t for the duration of the state of health (duration of illness) and p for the probability of a deterioration in the state of health (risk).

The total expected QALY gain for the entire risk population (TEQ) is calculated as follows:

$$(4) \textit{TEQ} = \textit{expected QALY gain} * 2,043,922$$

The expected QALY gain is calculated using equation (3) and 2,043,922 represents the half of the Croatian population at risk of deteriorating health.

The probability is weighted using a one-parameter probability weighting function proposed by Tversky and Kahneman (1979) with estimated health loss parameters (Bleichrodt & Pinto Prades, 2000) to correct for and obtain the effect of nonlinear sensitivity to probability:

$$(5) w(p) = \frac{p^y}{[p^y + (1-p)^y]^{\frac{1}{y}}}$$

where $Y=0.674$

Using the TEQ calculated with $w(p)$, the average value of WTP per QALY was calculated:

$$(6) \text{WTPperQALY} = \frac{(WTP-OE) * 12}{TEQw(p)} * 2,980,000$$

WTP-OE stands for the monthly WTP from the open question, 12 for the number of payment months and 2,980,000 for the estimated population of Croatia aged 18 and over.

2.5. Analysis: WTP per EoL-VOLY

The value of EoL-VOLY is calculated using the equation:

$$(7) \text{EoL VOLY} = \frac{WTP(OE) * 2,980,000 * 12}{(LYG \text{ populacije}) / \frac{1}{(1+r)^n}}$$

where *WTP(OE)* is the monthly WTP from open-ended questions, 2,980,000 is the estimated number of Croatian residents aged 18 and over and 12 is the number of months of payment. *R* is the discount factor applied when life expectancy is more than one year. According to the York Health Economics Consortium (2016), the recommended discount rate for healthcare costs and benefits is 3.5 % and is therefore also used in the calculation of the EoL-VOLY value.

3. RESULTS

The data collected were representative of the Croatian population in terms of age (18 years and older), gender, educational level and regional distribution (National Statistical Office, 2022a). The average self-assessed health (on the VAS scale) was rated at 75.46 out of 100 points. The majority of respondents were married (57.72%) and employed in the private sector (37.82%). The average monthly net income of respondents was €668.26, and the average household size was 3.2 members. Most respondents (44.66%) felt that healthcare spending was inadequate.

3.1. Monetary value of the QALY

Each WTP scenario was completed approximately 75 times. The majority of WTP-OE (80%) was evenly distributed, ranging from €0 to €20 per month. The following table shows the average and median values of WTP per QALY.

Table 2: Average WTP per QALY values in €

WTP per QALY for:	Mean (median)
All age-neutral scenarios	17,000 (6,300)
Elderly	11,700 (5,900)
Children	13,900 (6,800)

Source: Ribarić, Velić i Bobinac (2024)

The average estimated WTP per QALY in age-neutral scenarios was €17,000 (median €6,300). The ratio between WTP per QALY and Croatian GDP per capita is 1.15. The WTP per QALY in the age-neutral risk group (€11,900) was almost as high as the WTP per QALY in the older age group (€11,700, median €5,900), but 16% lower than the WTP per QALY estimated for children (€13,900, median €6,800). This suggests that respondents placed a relatively higher value on the gains made with children. The theoretical validity of the results on willingness to pay for QALYs was tested using regression models (Table 3).

Table 3: Regression models for QALY (log WTP-OE as dependent variable)

Variable	Model 1		Model 2		Model 3		Model 4		Model 5	
	Koef. (Stand. error)	P value	Koef. (Stand. error)	P value	Koef. (Stand. error)	P value	Koef. (Stand. error)	P value	Koef. (Stand. error)	P value
Log (QALY)	0.08 (0.04)	0.03	0.07 (0.04)	0.02	0.08 (0.04)	0.02	0.08 (0.37)	0.02		
Age	0.01 (0.00)	0.00	0.01 (0.00)	0.00	0.01 (0.00)	0.00	0.01 (0.00)	0.00	0.01 (0.00)	0.00
Log (household income)	0.27 (0.05)	0.00	0.24 (0.06)	0.00	0.24 (0.06)	0.00	0.24 (0.06)	0.00	0.24 (0.06)	0.00
VAS			0.00 (0.00)	0.00	0.00 (0.00)	0.00	0.00 (0.00)	0.00	0.00 (0.00)	0.00
Level of education – university degree			0.14 (0.06)	0.01	0.15 (0.06)	0.01	0.14 (0.06)	0.02	0.15 (0.06)	0.01
Minors (yes)			-0.56 (0.06)	0.36	-0.05 (0.06)	0.43	-0.06 (0.06)	0.35	-0.05 (0.06)	0.35
Gender (male)			-0.09 (0.05)	0.11	-0.09 (0.06)	0.12	-0.70 (0.05)	0.20	-0.09 (0.05)	0.12
Marital status – married			0.02 (0.07)	0.81	0.01 (0.07)	0.88	0.01 (0.07)	0.83	0.01 (0.07)	0.82
Entrepreneur*					-0.30 (0.15)	0.046				

The healthcare expenditures are too low (4 and 5)							0.19 (0.05)	0.00		
Log (PS)									0.04 (0.02)	0.09
Cons	-0.40 (0.53)	0.45	-0.33 (0.55)	0.55	-0.4 (0.55)	0.472	-0.61 (0.55)	0.271	-0.77 (0.52)	0.14
Adj. R2	0.024		0.035		0.033		0.036		0.031	
N	2059		2059		2059		2059		2059	
Note: * It refers to respondents who are business owners or self-employed.										

Source: Authors' work

The results of the first regression model show statistically significant relationship between the achieved quality of life, the age of the respondents and the household income with the WTP-OE. An increase in quality of life is associated with an increase in willingness to pay. Respondents' willingness to pay also increases with their age and household income. The results of the second regression model show statistically significant relationships between the respondents' level of education, their self-assessed state of health (VAS) and the WTP-OE. Respondents with a higher level of education have a higher willingness to pay than respondents with a lower level of education. Healthier respondents have a higher willingness to pay. The results of the third regression model show a negative and statistically significant relationship between owning a business or being self-employed and WTP-OE. Respondents who own a business or are self-employed have a (0.30%) lower willingness to pay compared to respondents who are employed in public or private companies/organisations. The results of the fourth regression model show that while the perception of the need to increase healthcare spending is positively associated with willingness to pay, respondents who perceive healthcare spending as inadequate have a higher willingness to pay. The fifth regression model examined the influence of disease severity, expressed as a proportional shortfall (calculated based on Equation 2), on willingness to pay. The results of the model show that each 1% increase in the proportional shortfall leads to a 0.04% increase in willingness to pay ($p=0.09$), with statistical significance at the 10% level. The coefficient of 0.04% is used to construct differentiated cost-effectiveness thresholds.

To facilitate the understanding and interpretation of the results by policy makers and other stakeholders, the monetary values of the QALY unit (showed in Table 2) can be used to construct different cost-effectiveness by combining data on the following:

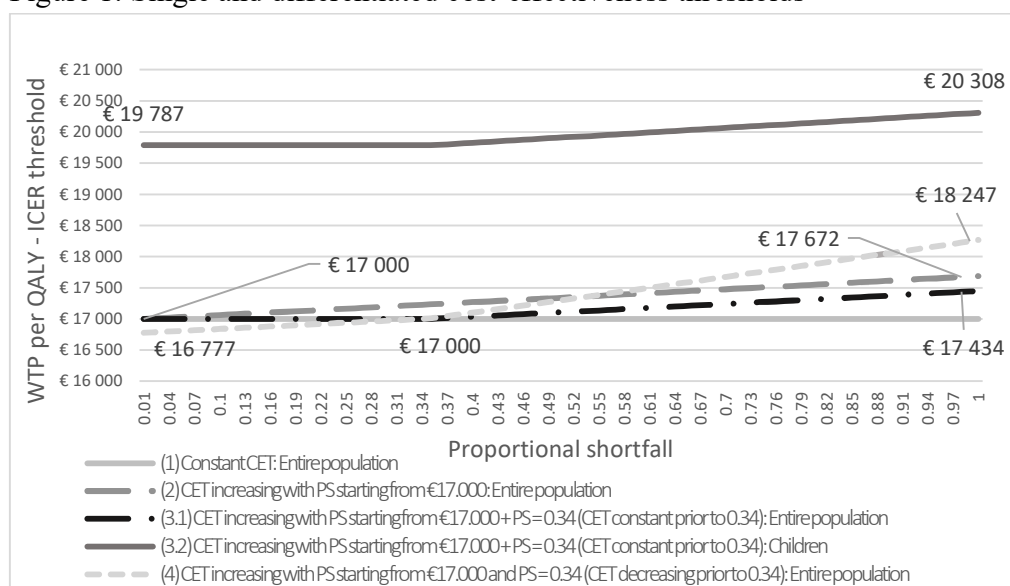
- (1) average WTP per QALY,
- (2) the strength of the relationship between the proportional shortfall and WTP,
- (3) the strength of the relationship between patient age and WTP.

On this basis, four cost-effectiveness thresholds were constructed (Figure 1):

- (1) A single cost-effectiveness threshold for the entire population (€17,000),
- (2) The cost-effectiveness threshold increases by 0.04% for every 1% increase in the proportional shortfall (starting from €17,000),
- (3) The cost-effectiveness threshold increases by 0.04% for each 1% increase in the proportional shortfall for children (starting from €19,700; applying a 16% weighting for children),
- (4) The cost-effectiveness threshold increases by 0.04% for every 1% increase in the proportional shortfall if the proportional shortfall is below 0.074 and decreases by the same amount if the proportional shortfall is above 0.074 (0.074 is an arbitrary threshold based on the average level of the proportional shortfall in the design).

Empirical data suggests that the cost-effectiveness thresholds can be as high as €20,308 for the most severe conditions in children and as low as €16,777 for less severe conditions.

Figure 1: Single and differentiated cost-effectiveness thresholds



Source: Ribarić, Velić i Bobinac (2024)

3.2. Monetary value of an EoL-VOLY unit

On average, each WTP scenario was answered around 75 times. The following table shows the average and median monetary values of EoL-VOLY.

Table 4: Average values of EoL-VOLY in €

EoL-VOLY for:	Mean (median)
All scenarios	67,000 (40,000)
Cancer (1,000 patients)	99,000 (72,000)

Rare disease (1,000 patients)	90,000 (66,000)
Serious illness (14,000 patients)	57,000 (34,000)
Cancer (14,000 patients)	57,000 (34,000)

Source: Ribarić, Velić i Bobinac (2023)

The average EoL-VOLY calculated on the basis of all scenarios is €67,000 (median €40,000). In a group of 1,000 patients, the EoL-VOLY for cancer patients is 10% higher than for patients with a rare disease. However, the difference is statistically insignificant. In a group of 14,000 patients, the average value of EoL-VOLY is the same for cancer and a serious disease. These results suggest that there is no preference for the treatment of cancer compared to other major diseases, which means that the EoL-VOLY does not depend on the disease from which the patient dies. The theoretical validity of the results on willingness to pay for EoL-VOLY was tested using regression models (Table 5).

Table 5: Regression models of EoL-VOLY (log WTP-OE dependent variable)

Variable	Model 1		Model 2		Model 3		Model 4	
	Koef. (Stand. error)	p value	Koef. (Stand. error)	p value	Koef. (Stand. error)	p value	Koef. (Stand. error)	p value
QoL	2.98 (0.64)	0.00	2.92 (0.63)	0.00	2.86 (0.63)	0.00	2.89 (0.63)	0.00
(QoL) ²	-3.24 (0.67)	0.00	-3.20 (0.66)	0.00	-3.15 (0.66)	0.00	-3.15 (0.66)	0.00
LYG * patient group	0.00 (0.00)	0.00	0.00 (0.00)	0.00	0.00 (0.00)	0.00	0.00 (0.00)	0.00
Log (household income)	0.02 (0.05)	0.66	0.00 (0.05)	0.95	0.02 (0.05)	0.73	0.01 (0.05)	0.88
Age	0.00 (0.00)	0.03	0.01 (0.00)	0.00	0.01 (0.00)	0.00	0.01 (0.00)	0.00
VAS			0.00 (0.00)	0.01	0.00 (0.00)	0.01	0.00 (0.00)	0.00
Level of education – university degree			0.08 (0.06)	0.17	0.08 (0.05)	0.15	0.08 (0.05)	0.15
Minors (yes)			0.09 (0.06)	0.12	0.10 (0.06)	0.08	0.08 (0.06)	0.17
Gender (male)			-0.15 (0.05)	0.00	-0.14 (0.05)	0.01	-0.11 (0.05)	0.02
Marital status – married			-0.06 (0.06)	0.37	-0.07 (0.06)	0.30	-0.08 (0.06)	0.28
Entrepreneur*					-0.47 (0.14)	0.00		
The healthcare expenditures are too low (4 and 5)							0.33 (0.05)	0.00
Cons	0.85	0.07	0.74	0.13	0.62	0.21	0.41	0.4

	(0.47)		(0.50)		(0.50)		(0.50)	
Adj. R2	0.02		0.03		0.03		0.05	
N	2071		2071		2071		2071	
Note: Spearman's correlation coefficient showed that there is a strong relationship between the number of patients and LYG. To avoid the potential problem of multicollinearity, a new variable was created that multiplies the number of LYG and patients. * It refers to respondents who are business owners or self-employed.								

Source: Author's research

The results of the first regression model show statistically significant relationships between the quality of life, the squared quality of life, the interaction variable (LYG * number of patients) and the age of the respondents with the WTP-OE. Quality of life has a negative coefficient and is statistically significant, meaning that respondents rate a lower quality of life higher and essentially "penalise" patients with a better quality of life at the end of life. The interaction variable is statistically significant, which means that as the duration and size of the patient group increases, the respondents' willingness to pay also increases. The same applies to the age of the respondents. Although the household income variable has a positive coefficient, it is not statistically significant. This could suggest that respondents are willing to pay for medication at the end of life, even if this means exceeding their household budget. The results of the second regression model show a statistically significant relationship between self-rated health status and gender and willingness to pay. Similar to the QALY regression models, healthier respondents are willing to pay more for a new medication. As far as gender is concerned, the willingness to pay is lower for men than for women. The results of the third regression model show a statistically significant relationship between owning a business or being self-employed and WTP-OE. Respondents who own a business or are self-employed have a lower willingness to pay than employees in the private and public sector). The lower willingness to pay of business owners is likely due to their existing financial burden of health insurance premiums and potential lack of funds for additional payments. The results of the fourth regression model show that the perception of the need to increase health spending is positively associated with willingness to pay. Respondents who perceive health spending as insufficient have a higher willingness to pay than other respondents.

4. DISCUSSION

The simplest approach to determining the cost-effectiveness threshold would be to link it to an economic index, such as GDP per capita, as it is relatively easy to understand and does not involve value judgments that often trigger difficult political and social debates with uncertain outcomes. For example, the famous "three times GDP per capita" criterion proposed as a cost-effectiveness threshold has been supported by the WHO for many years and has become an explicitly accepted cost-effectiveness threshold in several countries.

Some countries such as Hungary and Lithuania (Kovács et al., 2022) still use this threshold in the economic evaluation of health technologies. Croatia also mentions it in its law, which sets the criteria for the inclusion of an expensive medicine in the list of medicines. In Croatia, these are medicines whose annual cost per patient is more than three times the published GDP per capita of the previous calendar year, or medicines intended for use in hospitals where the financing of the medicine directly from the hospital budget is not feasible due to the projected overall impact on the institution's budget (derived from a budget impact study) which are exceptionally high due to the high number of patients (Bylaw). However, such a simplified approach also leads to results that are not necessarily in the best social interest. The threshold set in this way has little or no empirical basis, generally ignores society's preferences and the limits of the public healthcare budget. It may have negative consequences for public healthcare budgets, as many studies show that such a cost-effectiveness threshold is simply too high (e.g. in the context of Hungary, see Kovács et al., 2022; Woods et al., 2016). Linking the cost-effectiveness threshold to GDP per capita can have two negative consequences, from an economic perspective. First, setting a cost-effectiveness threshold based on GDP per capita could lead to an undesirable increase in the cost-effectiveness threshold after economic growth, which is particularly problematic when growth rates are high. For instance, the Croatian economy grew from €50,543.1 million in 2020 to €58,455.1 million in 2021, i.e. by 15.7% (Eurostat, 2023). Secondly, setting a cost-effectiveness threshold based on GDP per capita in Croatia would lead to illogical situations. For example, the threshold for 3 times GDP per capita in Croatia would be €44,160 in 2021 (National Statistical Office, 2022b), while the explicitly defined cost-effectiveness thresholds applied in the UK vary between €22,400 and €33,600 (Kovács et al., 2022; Table 1). At the same time, GDP per capita in Croatia is around 34% of GDP per capita in the UK (World Bank, 2023a).

The results of this study show that the average WTP per QALY in Croatia is € 17,000, which corresponds to a ratio between WTP per QALY and Croatian GDP per capita of 1.15. This is well below the cost-effectiveness threshold of 3 times GDP, i.e. much closer to the threshold of 1 times GDP. The Dutch estimates of WTP per QALY were weighted with the same function from Tversky and Khaneman and amounted to €59,600 per QALY (Bobinac et al., 2013). The ratio of estimated WTP per QALY to Dutch GDP per capita (of 2013) (World Bank, 2023b) was 1.43. Compared to the estimates from the Netherlands, the ratio WTP per QALY/GDP per capita is lower in Croatia, which is to be expected as higher income elasticity implies lower cost-effectiveness thresholds in countries with lower GDP per capita, while cost-effectiveness thresholds are generally higher in countries with higher GDP per capita (Woods et al., 2016; Revill et al., 2020). However, the WTP per QALY/GDP per capita ratio remains below three times GDP per capita in Croatia and the Netherlands, as well as in most empirical studies (Kouakou & Poder, 2021; Woods et al., 2016; Ryen & Svensson,

2016). If the valuation of WTP per QALY in Croatia were the basis for determining the level of the cost-effectiveness threshold, this would confirm the first auxiliary hypothesis (AH1), namely that the cost-effectiveness threshold in the Republic of Croatia is below three times GDP per capita.

Research showed that the monetary values of a QALY differed according to the severity of the disease (expressed as a proportional shortfall) and the age of the patient receiving the medicine. Respondents were willing to pay relatively more for the treatment of more severe diseases and younger people. As shown in Figure 1, the cost-effectiveness thresholds based on this research could increase as the severity of the patient's condition increases. Specifically, cost-effectiveness thresholds could range from €16,777 for milder health conditions such as mild skin conditions to €20,308 for more severe health conditions such as cancer and rare diseases. This confirms the second auxiliary hypothesis (AH2), which states that the size of the cost-effectiveness threshold varies depending on the severity of the health condition of the patients for whom the medicine/intervention is intended. Respondents attached relatively greater importance to the health gains achieved in children compared to the age-neutral risk group. The respondents attached almost the same importance to health gains in patients over the age of 67 as in patients in the age-neutral risk group. This confirms the third auxiliary hypothesis (AH3), which states that the size of the cost-effectiveness threshold varies with the age of the patients for whom the medicine/intervention is intended.

The monetary value of an EoL-VOLY unit in Croatia, estimated from a social-inclusive-individual perspective, is on average €67,000, which is about 5 times the GDP per capita in Croatia. In European healthcare systems, as in this study, serious conditions are often evaluated according to higher thresholds, with cost-effectiveness thresholds ranging from 3 to 5 times GDP per capita (Németh et al., 2022; Obradovic, Mrhar & Kos, 2009; Dilla et al., 2015; Thongprasert et al., 2013; Pinto-Prades et al., 2009; Kovács et al., 2022; Castle, Kelly, & Gathani, 2022). In other words, the study has shown that the value of QALYs gained during life is significantly lower than the value of life extension at the end of life, which additionally argues for the need to define a differentiated cost-effectiveness threshold instead of a single threshold in Croatia. The respondents in this study did not differentiate by disease type (Table 4), and therefore the auxiliary hypothesis four (AH4), which states that the value of an additional year of life is relatively higher for rare diseases and cancers than for other diseases, is not confirmed.

When interpreting the results, some limitations of the study must be considered. A simple and tested research design was used to calculate the WTP per QALY. In addition, the duration of the health states in the scenarios was set at one year. Duration is a crucial component of QALY, and if it had varied, the results would likely have been different. Moreover, the EoL-VOLY scenarios did not consider the age of the patients. It is assumed that EoL-VOLY

values are relatively higher in children compared to older individuals (as observed in the estimation of WTP per QALY). Also, the EoL-VOLY scenarios did not distinguish between different types of cancer or other diseases, which could be important as different types of diseases may have different effects on life expectancy. The WTP estimates were theoretically valid in the sense that a higher QALY gain (EoL-VOLY gain) resulted in a higher WTP, which fulfils important requirements for policymaking. However, the relationship between WTP and proportional shortfall (life extension) is not approximately proportional. For example, a 1% increase in the proportional shortfall does not lead to a 1% increase in WTP. Although this would be expected based on previous studies (Bobinac et al., 2012). Furthermore, the respondents' understanding of risk was not tested. It is assumed that respondents often overestimate small probabilities and underestimate results with high probabilities, which is why a probability correction was carried out.

The results on the monetary value of the QALY and EoL-VOLY unit are expected to contribute to the literature on health valuation in general and to the discussion on the appropriate level of the cost-effectiveness threshold in Croatia (based on the QALY unit), as well as to the discussion on the appropriate cost-effectiveness threshold for end-of-life therapies (based on the EoL-VOLY unit), such as metastatic disease, which has not yet been observed in Croatia. In contrast to previous empirical studies, the hypothetical scenarios precisely defined the way in which the new medicine would be financed (outside the public healthcare budget, in the form of an additional tax) and focused on the social-inclusive-individual perspective of the respondents. Two additional variables were included in the regression models that were not common in previous studies: owning a business or being self-employed and insufficient allocations for health care. The variable denoting self-employment or business ownership was not explicitly included in previous studies, although it is possible that it is partially included in the employment variable. This study presents the first estimated monetary values of QALY and EoL-VOLY units for Croatia and Southeast Europe in general.

ŽIVOTOPIS

Elizabeta Ribarić rođena je 28. siječnja 1996. u Novome Mestu u Republici Sloveniji. Nakon završene srednje Ekonomsko-turističke škole u Karlovcu, svoje je obrazovanje nastavila na Ekonomskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci, gdje je završila preddiplomski i diplomski studij Poslovne ekonomije. U 2022. godini upisala je doktorski studij Ekonomije i poslovne ekonomije na Ekonomskom fakultetu u Rijeci. Tijekom doktorskog studija educirala se na Sveučilištu u Beču, Fakultetu poslovne ekonomije, ekonomije i statistike te Sveučilištu u Hamburgu, Centar za ekonomiku zdravstva Hamburg.

Tijekom pisanja doktorskoga rada radila je na HRZZ projektu Vrijednosti u zdravstvu: empirijska istraživanja i aplikacija (UIP-2019-04-3721). Također, radila je kao zamjena na radnome mjestu asistentice na Ekonomskom fakultetu u Rijeci, kao prodajni predstavnik prirodnih proizvoda te kao administrativna radnica u poduzeću Spar Hrvatska d. o. o. Sudjelovala je u provedbi nekoliko EU projekata: Hrana i zajednica (https://www.efri.uniri.hr/hr/hrana_i_zajednica/1525/294), CEZAR (https://www.efri.uniri.hr/hr/o_projektu/1792/324) i Zdravstveni opservatorij (Kodni broj: UP.04.2.1.06.00045). Njezino trenutačno područje istraživanja su ekonomika zdravstva i zdravstvena pismenost.

Radovi doktorandice dostupni su na Google Scholar profilu: <https://scholar.google.com/citations?user=BFyjcKMAAAAJ>

IZJAVA

kojom ja, Elizabeta Ribarić, broj indeksa: 272/22 doktorandica Ekonomskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci, kao autorica doktorske disertacije s naslovom: Društveno prihvatljiv diferencirani prag troškovne učinkovitosti kao kriterij raspodjele zdravstvenih resursa:

1. Izjavljujem da sam doktorski rad izradila samostalno pod mentorstvom dr. sc. Ane Bobinac, izv. prof.. U radu sam primijenila metodologiju znanstvenoistraživačkog rada i koristila se literaturom koja je navedena na kraju rada. Tuđe spoznaje, stavove, zaključke, teorije i zakonitosti koje sam izravno ili parafrazirajući navela u radu citirala sam i povezala s uporabljenim bibliografskim jedinicama sukladno odredbama Pravilnika o izradi i opremanju doktorskih radova Sveučilišta u Rijeci, Ekonomskog fakulteta u Rijeci. Rad je pisan u duhu hrvatskoga jezika.

2. Dajem odobrenje da se, bez naknade, trajno pohrani moj rad u javno dostupnom digitalnom repozitoriju ustanove i Sveučilišta te u javnoj internetskoj bazi radova Nacionalne i sveučilišne knjižnice u Zagrebu, sukladno obvezi iz odredbe članka 83. stavka 11. Zakona o znanstvenoj djelatnosti i visokom obrazovanju (NN 123/03, 198/03, 105/04, 174/04, 02/07, 46/07, 45/09, 63/11, 94/13, 139/13, 101/14, 60/15).

Potvrđujem da je za pohranu dostavljena završna inačica obranjene i dovršene doktorske disertacije. Ovom izjavom kao autor dajem odobrenje i da se moj rad, bez naknade, trajno javno objavi i besplatno učini dostupnim studentima i djelatnicima ustanove.

Elizabeta Ribarić