

**Doporučení pracovních skupin ČFES pro Value Based Pricing a Comparative Effectiveness Research**

**22. 9. 2014**

**obsah**

1. Úvod do problematiky...................................................2

2. Value Based Pricing........................................................4

3. Comparative Effectiveness Research.......................10

**1. Úvod do problematiky**

V České republice je od ledna 2008 používáno farmakoekonomické hodnocení léků jako pevná a povinná součást procesu stanovení výše a podmínek úhrady ze zdravotního pojištění. Neexistence oficiální, jednotné a vynutitelné metodiky k provádění farmakoekonomických analýz mezi lety 2008-2013 prakticky znemožňovala uplatnění výsledků analýz nákladové efektivity v rozhodovacím procesu o přiznání či nepřiznání úhrady. V současnosti, společně s platností standardní mezinárodní metodiky a ochotou SÚKLu aplikovat hranici ochoty platit ve výši trojnásobku HDP, stojíme před otázkou, jakou váhu mají mít výsledky farmakoekonomických analýz. Tato debata je již vedena mnoho let v několika zemích, nejvýrazněji ve Velké Británii jako proces nastavení principů Value Based Pricing (VBP), tedy stanovení ceny resp. úhrady léčiv adekvátně k jejich hodnotě, kterou pacientům, zdravotnímu systému a společnosti přináší.

Zákon č. 48/1997 v §39b odst. 2 stanoví kritéria , které SÚKL při stanovení výše a podmínek úhrady hodnotí:

* terapeutická účinnost a bezpečnost
* závažnost onemocnění
* hodnocení nákladové efektivity
* veřejný zájem
* vhodnost cesty podání, lékové formy, síly a velikost balení
* obvyklé dávkování
* nezbytná délka léčby
* míra součinnosti osoby, které je podáván
* jeho nahraditelnost jiným léčivým přípravkem
* předpokládaný dopad úhrady na finanční prostředky zdravotního pojištění
* doporučené postupy odborných institucí a odborníků, a to vždy z hlediska nákladové efektivity a s ohledem na dopad na finanční prostředky zdravotního pojištění.

SÚKLu je tedy zákonem uloženo, aby při rozhodování zda přizná úhradu ze zdravotního pojištění, případně v jaké výši a za jakých podmínek bral v potaz všechny uvedená kritéria. To co zákon neříká je otázka jakou má dané kritérium v procesu posuzování váhu a význam.

Stávající legislativa tak dává šanci na moderní aplikaci širokohodnotového procesu, který v sobě zahrnuje prakticky vše, co se dnes objevuje v zahraničních diskusích: účinnost a bezpečnost ve smyslu relativní účinnosti a bezpečnosti, závažnost onemocnění, nahraditelnost jiným léčivem neboli „unmet need“, nákladovou efektivitu a dopad na rozpočet. Doufám, že se otevírá příležitost ke kultivaci hodnotícího a rozhodovacího procesu ve smyslu posouzení mnohovrstevnatosti hodnoty posuzovaného léčiva a skutečné aplikaci principů „value for money“. A také, že si nutně nemusíme procházet zkušenosti a diskuse, ke kterým v uplynulých 10 letech docházelo ve výše zmíněných zemích a dokážeme se poučit a „vyzobnout“ si to nejlepší ode všech. Současná situace vytváří nejen určitou nejistotu ale také nepředvídatelnost celého procesu. Žadatelé a účastníci procesu nemohou předem odhadnout jak budou posouzena data a důkazy, které předkládají.

Proto Česká farmakoekonomická společnost (ČFES) založila v roce 2013 dvě pracovní skupiny, které se věnovaly otázkám nedostatečně řešeným v současné legislativě, metodikách a rozhodovací praxi:

* **Value based pricing:** Jak nakládat s výsledky farmakoekonomických analýz v kontextu ostatních parametrů (závažnost onemocnění, potřeba nové terapie, klinická účinnost a bezpečnost, dopad na rozpočet, nejistota výsledků).
* **Comparative effectiveness:** Jaké metody používat v hodnocení účinnosti a bezpečnosti medicínských technologií, jak správně identifikovat komparátory a jaká bude hierarchie důkazů pro přímé a nepřímé srovnání. Pro hodnocení nákladové efektivity a dopadu na rozpočet existují kvalitní metodiky SUKLu, ale tato problematika ošetřena dosud metodicky není.

Na základě odborné diskuse ve výše uvedených pracovních skupinách vznikl níže uvedený dokument, který Vám předkládáme k Vašemu posouzení. Věříme, že tento dokument povede ke zvýšení odborné úrovně, předvídatelnosti i spravedlivosti současného systému úhradové regulace v České republice.

Za rámcový je třeba považovat dokument Value Based Pricing, který se vyjadřuje ke všem relevantním kritériím, se kterými by se při formulaci doporučení pro úhradu pracovat. Na tento dokument navazuje část věnovaná Comparative Effectiveness, která metodicky rozvíjí hodnocení účinnosti a bezpečnosti. Těmto dvěma kritériím, která vstupují do komplexního hodnocení typu VBP, jsme se věnovali detailně, protože máme pocit, že nejsou v rozhodovací praxi dostatečně podchycena. V kapitole 3 se věnujeme zejména volbě komparátora pro CER a hodnocení výsledků intervence ve smyslu účinnosti a bezpečnosti.

MUDr. Tomáš Doležal, PhD.

předseda ČFES

**2. VALUE BASED PRICING**

**2.1. Úvod do Value Based Pricing**

VBP napomáhá komplexně a systematicky hodnotit přínos zdravotnických technologií. Existuje široká škála parametrů používaných při hodnocení zdravotnických technologií, nicméně skupina se rozhodla zaměřit jen na hlavní z nich: účinnost, bezpečnost, závažnost onemocnění, unmet need, nákladová efektivita, dopad na rozpočet. Stranou zůstává sociální, etické případně i právní hodnocení, které jistě má své místo v HTA, ale bude skupinou diskutováno následně a není obsahem tohoto doporučení.

**2.2. Multikriteriální analýza**

Jednou z možností jak systematicky hodnotit parametry technologií je multikriteriální analýza (MCA). Výhodou je, že každému parametru stanovíme váhy (důležitost při rozhodování) předem. To umožňuje jistou míru konzistence při hodnocení. Nicméně stanovení vah je čistě subjektivní a liší se podle zájmových skupin. Např. pro nemocného nebude tak důležitý dopad na rozpočet plátce jako účinnost technologie či zlepšení kvality života. Pro samotné stanovení vah je vhodné:

* zvolit reprezentativní skupinu z více zainteresovaných stran,
* provést pilotní hodnocení.

Váhy uvedené níže jsou stanovené naší pracovní skupinou při ČFES, která je složena ze zástupců akademické půdy, farmaceutického průmyslu, dodavatelů v oblasti HTA, SÚKL a plátců. Váhy reflektují osobní zkušenosti a názory členů skupiny. Pro vlastní hodnocení je vhodné stanovit váhy v rámci širší skupiny.

Multikriteriální analýza je aktuálním tématem i v rámci světových HTA agentur [[[1]](#endnote-1),ii]. Jednou z nejvíce propracovaných metodik při uplatňování MCDA v rámci HTA procesu popisuje právě systém EVIDEM [i[[2]](#endnote-2)].

Doporučení naší skupiny vychází ze škály EVIDEM, která využívá skórovací systém. Přílohou tohoto doporučení je Excel soubor, který umožňuje vlastní vyhodnocení.

**2.3. Parametry hodnocení:**

* **Účinnost (viz také kapitola3):**

**Schopnost technologie produkovat požadovaný efekt ve srovnání s alternativní technologií. Zahrnuje jak „efficacy“, tak i „effectiveness“. Technologie, které poskytují vyšší účinnost, mají vyšší skóre než technologie s nižší účinností.**

**Návrh skóre:**

*0: Nižší účinnost než komparátor*

*1: Stejná účinnost jako komparátor*

*2: Vyšší účinnost než komparátor*

*3: Výrazně vyšší účinnost než komparátor, větší cílová skupina*

Kategorie nižší a stejná účinnost je snáze hodnotitelná. Pro vyjádření vyšší a výrazně vyšší účinnosti doporučujeme následující parametry, které je třeba pro vlastní hodnocení blíže specifikovat.

|  |  |
| --- | --- |
| **Vyšší účinnost:** | **Výrazně vyšší účinnost** |
| *ovlivnění parametrů onemocnění, které mají vazbu na klinický projev onemocnění (např. glykovaný hemoglobin)* | *ovlivnění parametrů onemocnění, které mají vazbu na klinický projev onemocnění (např. glykovaný hemoglobin)* |
| *snížení úmrtnosti*  | *snížení úmrtnosti*  |
| *prodloužení předpokládané délky života* | *prodloužení předpokládané délky života*  |
| *snížení rizika hospitalizace či zkrácení doby hospitalizace* | *snížení rizika hospitalizace či zkrácení doby hospitalizace* |

* **Bezpečnost (viz také kapitola3):**

**Redukce nežádoucích účinků spojených s novou technologií ve srovnání s komparátorem.** **Nové technologie, které poskytují výrazné zlepšení bezpečnosti a/nebo snášenlivosti mají vyšší hodnotu než technologie s nižší bezpečností a/nebo snášenlivosti ve srovnání s komparátorem. Vždy je vhodné zvážit klinický význam nežádoucích účinků.**

**Návrh skóre:**

*0: Nižší bezpečnost/snášenlivost než komparátor*

*1: Stejná bezpečnost/snášenlivost jako komparátor*

*2: Zlepšení bezpečnosti/snášenlivosti*

*3: Výrazné zlepšení bezpečnosti/snášenlivosti*

Kategorie nižší a stejná bezpečnost/snášenlivost je opět snáze hodnotitelná. Pro vyjádření zlepšení a výrazného zlepšení bezpečnosti/snášenlivosti doporučujeme následující parametry, které je třeba pro vlastní hodnocení blíže specifikovat.

|  |  |
| --- | --- |
|  |  |
|

|  |  |
| --- | --- |
|  |  |
|

|  |  |
| --- | --- |
| **Zlepšení bezpečnosti/snášenlivosti** | **Výrazné zlepšení bezpečnosti/snášenlivosti** |
| snížení výskytu nežádoucích účinků | snížení výskytu závažných nežádoucích účinků (např. dlouhodobé) |
| snížení výskytu závažných nežádoucích účinků | snížení počtu pacientů, kteří ukončí terapii z důvodu závažných nežádoucích účinků |
| snížení počtu pacientů, kteří ukončí terapii z důvodu závažných nežádoucích účinků |  |

* **Závažnost onemocnění**
 |  |
| **Jedná se o hodnocení závažnosti zdravotního stavu pacientů léčených pomocí navrhované technologie (nebo závažnost zdravotního stavu, kterému se chceme vyhnout), zejména s ohledem na míru úmrtnosti, dopad na kvalitu života či klinický průběh onemocnění.**Závažnost choroby přispívá k hodnotě technologie, protože obvykle existuje shoda, že zmírňování závažného stavu je důležitější než zmírňování mírnějšího stavu. Směr stupnice je tedy založen na etickém principu poctivosti, jenž přiděluje vyšší hodnotu technologiím, které zmírňují situaci u těch, kteří jsou v nejhorším stavu.**Návrh skóre:***0: Drobné nesnáze**1: Choroba ovlivňující kvalitu života**2: Choroba spojená s invaliditou**3: Život ohrožující choroba** **Dopad na rozpočet**

Předpokládaný roční dopad na rozpočet plátce, který zahrnuje relevantní přímé náklady na technologii, tedy nejen pořizovací cenu léku či jiné technologie. Hodnotíme primárně dopad třetím rokem. U hraničních přípravků by hodnotitel měl vzít v potaz analýzu sensitivity. Odchylka např. 10 % je akceptovatelná.Příklady dopadu na rozpočet níže představují doporučení skupiny. Posuzovatel je samozřejmě může měnit.**Návrh skóre (mírně se liší od EVIDEM):***0: Významně navyšující rozpočet,* např. BI/rok > 100 mil. Kč*1: Navyšující rozpočet,* např. 30 mil. Kč < BI/rok < 100 mil. Kč*2: Neutrální nebo nevýznamný dopad,* např. BI/rok < 30 mil. Kč*3: Náklady šetřící,* BI/rok < 0 Kč |  |
|  |   |

 |  |
|  |  |
|  |  |

* **Nákladová efektivita:**

Nákladová efektivita je parametr specifický tím, že často pracuje s velkou mírou nejistoty. Abychom se vyhnuli hodnocení založeném pouze na deterministické analýze (base case) navrhujeme skórování odlišné od EVIDEM, které zahrnuje jak výsledek nákladové efektivity, tak parametrickou nejistotu u vybraných vstupních proměnných vyjádřenou PSA. Vřele doporučujeme text v příloze, který vysvětluje jak princip nákladové efektivity tak Probabilistickou analýzu sensitivity (PSA). Na tomto místě se věnujeme spíše praktické aplikaci.

V rámci níže navrhovaného skórovacího systému je na škále analogické s EVIDEM oceněn jak výsledek analýzy v základním scénáři, tak je zachycena i míra nejistoty, které výsledek v základním scénáři může „disponovat“. Tato míra nejistoty je pak zachycena průběhem křivky CEAC; celý skórovací systém viz tabulka:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Skóre** | **Výsledek CUA** | **Příklad výsledků PSA** |
| **3** | Base-case pod 1 HDP **a**70 % iterací v PSA pod 2 HDP |  |  |
| **2** | Pokud ne skóre 3, ale:Base-case pod 3 HDP **a** 70 % iterací v PSA pod 4 HDP |  |  |
| **1** | Pokud ne skóre 2, ale:Base-case pod 4 HDP **a** 70 % iterací v PSA pod 6 HDP |  |  |
| **0** | Base-case nad 4 HDP **nebo** 70 % iterací v PSA nad 6 HDP (s jakýmkoliv base-case) |  |  |

*\* HDP je rozuměno výše HDP na osobu v ČR*

Příklady (BC=base case):

BC 200 000 Kč/QALY, 50 % iterací pod 2 HDP, ale 80 % pod 3 HDP = **2 body**

BC 900 000 Kč/QALY, 60 % iterací pod 4 HDP, ale 72 % pod 6 HDP = **1 bod**

BC 900 000 Kč/QALY, 80 % iterací pod 4 HDP = **2 body**

BC 1 500 000 Kč/QALY = **0 bodů**

BC 1 200 000 Kč/QALY, 50 % iterací pod 6 HDP = **0 bodů**

Pro stanovení hranice ceny za QALY lze použít průměrné HDP na osobu za poslední tři roky. To představuje určitou záruku v době prudkých změn ekonomiky. Nicméně v současné době, kdy ekonomika spíše stagnuje to praktický význam nemá. Data za poslední kvartál roku 2013 dosud nejsou dostupná.



* **Unmet need**

EVIDEM zahrnuje analogický termín tzv. „Comparative interventions limitations“, které definuje jako nedostatky komparátorů ve schopnostech prevence, vyléčení či zlepšení stavu pacienta. Zahrnuje nejen parametr účinnosti, ale také bezpečnost a „Patient Reported Outcomes“.

Technologie, které jsou zaměřeny na choroby, pro které neexistují alternativní technologie nebo kde stávající alternativní technologie jsou významně limitovány (např. nedostatečná účinnost, vysoká nesnášenlivost) mají vyšší hodnotu než terapie, pro něž alternativní léčba nemá žádné či pouze mírné limitace. Při hodnocení je zapotřebí striktně odlišit hodnocení parametrů bezpečnosti a účinnosti (viz samostatné parametry výše) od hodnocení unmet need, kdy se hodnotí daná terapeutická oblast.

Odborná lékařská společnost (zástupci ČLS JEP) může na základě zkušeností z klinické praxe stanovit unmet need v dané oblasti lépe než další členové HTA hodnocení, kteří nemají přímý kontakt s pacientem. Stanovení unmet need by mělo být koordinováno zástupcem ČLS JEP, aby se předešlo nejasnostem při stanovení unmet need pomocí různých odborníků pro mnoho terapeutických oblastí. Jistá centralizace a jednotný přístup se základní znalostí principů HTA se jeví jako výhodou při sumarizaci názorů různých odborníků použitých jako vstupy do hodnocení unmet need.

**Návrh skóre:**

*0: Žádné nebo jen velmi malé limitace stávající léčby*

*1: Malé limitace (např. mírný dopad na kvalitu života)*

*2: Střední limitace (např. středně závažné nežádoucí účinky)*

*3: Výrazné limitace (např. omezená účinnost, či účinnost u limitované skupiny pacientů, výrazné nežádoucí účinky stávající léčby)*

Hodnocení unmet need je značně subjektivní a kvantifikace je velmi obtížná. V rámci naší skupiny to byl nejdiskutovanější parametr.

**2.4. Závěr:**

**Snahou skupiny bylo vypracovat jednoduchý návrh možné implementace VBP principů, který je komplementární se stávajícím systémem hodnocení přípravků na SUKL a může být vhodně aplikován např. u přípravků, kde je v současné době obtížné najít konsenzus hodnotitelů.**

**Většina HTA systémů má jako první krok selekci vhodných technologií pro HTA hodnocení a jistě nemá smysl se pomocí navrženého postupu podrobně zabývat technologiemi, jejichž přínos je naprosto zřejmý či které v porovnání s komparátorem přináší nižší účinnost nebo tak výrazný dopad na rozpočet, že by mohly ohrozit udržitelnost systému.**

**Také je třeba zmínit, že MCA není rozhodovací nástroj ale podpůrný. Umožňuje hodnotit do jaké míry nové technologie splňují předem stanovená kritéria důležitá pro zdravotní systém. Vlastní rozhodování pak velmi těsně závisí i na dalších aspektech např. na etických a sociálních, prioritách zdravotní politiky a velkou měrou i na dopadu na rozpočet s ohledem na finanční udržitelnost systému.**

**3. COMPARATIVE EFFECTIVENESS RESEARCH**

**3.1. Úvod a přehled problematiky**

Tento dokument si klade za cíl popsat metodologii srovnání jednotlivých benefitů (účinnost) a rizik (bezpečnost) terapeutických režimů / technologií a připravit tak nástroj, který je kompatibilní pro přímé využití v rámci pracovní skupiny VBP při ČFES pro hodnocení účinnosti a bezpečnosti intervence.

**Definice**

Comparative effectiveness je proces tvorby a syntézy evidence, která srovnává jak benefity, tak rizika různých metod používaných k prevenci, diagnóze, léčbě a následného sledování nemocí a ke zlepšení organizace zdravotní péče. Cílem comparative effectivness je pomoci těm, kteří zdravotní péči spotřebovávají, poskytují, financují a nakupují, stejně jako těm, kteří svými rozhodnutími určují zdravotní politiku, k informovaným rozhodnutím, která pomohou zlepšit zdravotní péči jak na individuální, tak populační úrovni.

**Rozsah srovnání**

Comparative effectivness srovnává klinické benefity a klinická rizika dvou nebo více intervencí na individuální či populační úrovni. Tyto intervence mohou sloužit k

* Prevenci onemocnění
* Diagnóze onemocnění
* Léčbě onemocnění
* Následnému sledování po léčbě onemocnění
* Zlepšení systému a organizace zdravotní péče

Intervencí může být nejenom aktivní přístup, ale také pasívní přístup (např. sledování pacienta, neléčení aktivní intervencí).

Každá intervence má své benefity a rizika. Tyto benefity a rizika je třeba porovnat oproti alternativní intervenci. To znamená, že výsledkem procesu comparative effectivness je relativní porovnání benefitů a rizik dvou nebo více intervencí oproti sobě. Vzhledem k tomu, že nelze rozumně očekávat, že u všech intervencí jsou výsledky (jak benefitů tak rizik) měřeny ve stejných proměnných a ve stejných jednotkách (viz níže), jeví se jako nejvýhodnější porovnávat benefity a rizika na ordinální škále. Tato škála používá následující hodnocení intervence oproti srovnávané intervencí (komparátoru):

* Horší, než komparátor
* Stejný jako komparátor
* Lepší, než komparátor
* Výrazně lepší, než komparátor

Výsledkem procesu comparative effectivness je tedy jasné stanovení benefitů a rizik oproti srovnávané intervenci (intervencím) – komparátoru (komparátorům). Tento výsledek je vstupem pro další hodnocení intervence pomocí vícerozměrné analýzy.

**Správný výběr komparátora:**

Srovnávaná intervence (komparátor) je terapeutický postup, který je v terapii daného onemocnění cílové skupiny pacientů přijímán jako obvyklý pro dané stádium onemocnění a linii jeho léčby a je současně hrazen z prostředků zdravotního pojištění vč. tzv. *off-label* indikací, pokud jsou hrazeny. Pokud existuje více takových obvyklých intervencí, nebo nelze jednoznačně říci, která intervence je přijímána jako obvyklá, nebo u významné části pacientů se používá i jiný typ intervence, mělo by být v předloženém hodnocení přítomno srovnání proti více komparátorům (*multiple-treatment comparison*). Pokud se hodnocená intervence přidává k současné terapii (tzv. *add-on terapie*) za účelem např. zlepšení výsledků léčby, měl by zpravidla autor hodnocení provést srovnání stavu s add-on terapií oproti stavu bez *add-on* terapie. V případě, že prokazatelně neexistuje aktivní komparátor (např.: hodnocená intervence se používá v poslední linii léčby), mělo by hodnocení být provedeno porovnáním stavů s hodnocenou intervencí a bez hodnocené intervence.

Hrazený terapeutický postup znamená, že jde o LP/PZLÚ nebo jiný terapeutický postup, který je hrazený z prostředků zdravotního pojištění.

Výběr komparátoru musí být řádně odůvodněn na základě dostupných doporučených postupů, klinických studií a klinických *review* s ohledem na reálnou klinickou praxi v České republice. Úvahy, které autora vedly k volbě konkrétního komparátoru, by měly být jasně popsány a doloženy důkazy.

**Zdroje pro comparative effectivness**

Zdroji pro proces stanovení comparative effectivness jsou především data z veřejně přístupných zdrojů (publikací), data z veřejně nepřístupných zdrojů (data on file) a výsledky comparative effectivness research. Základem je pak pečlivě provedené systematické review dostupné evidence.

Publikovaná i nepublikovaná data se liší svou reprezentativností odvozenou od metodiky, jakou byla získána. Jejich reprezentativnost od nejvíce reprezentativních po nejméně reprezentativní je následující (tato hierarchie není arbitrární):

1. Dostatečně validní přímé srovnání
* Meta-analýza randomizovaných kontrolovaných studií
* Randomizované kontrolované studie
* Real world evidence: studie kohortové, case-control studies či cross sectional studies aj.
1. Nepřímé srovnání či network meta-analýzy (NMA)

Nutno uvést, že správně provedené srovnání, které vychází jak ze srovnání přímých, tak nepřímých, je v poslední době preferovaným zdrojem pro interpretaci účinnosti, bezpečnosti. Mluvíme o tzv. MTC (Mixed treatment comparison), kde tedy do výsledné sítě porovnání přispívají výsledky jednotlivých studií a navzájem se ovlivňují

Ve vybraných případech je pak nutno na dostupnou klinickou světovou/ evropskou evidenci nahlížet s ohledem na názory klinických expertů (odborné společnosti), a to za účelem dokreslení skutečné situace s ohledem na klinickou praxi v ČR.

**Stanovení benefitů**

 Benefity jsou měřeny v různých studiích různě. Ne vždy je možné či praktické stanovovat všechny relevantní benefity. Proto předkládáme přehled relevantních benefitů pro potřeby comparative effectivness:

* Prodloužení délky života je benefitem, který nemůže být zpochybněn.
* Snížení mortality za časovou jednotku je benefit vhodný pro akutní i chronická onemocnění, kde je možné pozorovat rozdíl v mortalitě při různých intervencích.
* Snížení počtu klinicky významných outcomes (mozková mrtvice, infarkt myokardu, hospitalizace, atd.) za časovou jednotku je benefit vhodný pro akutní i chronická onemocnění, kde je možné pozorovat rozdíl v outcomes při intervencích.
* Kombinované outcomes za časovou jednotku (smrt z kardiovaskulárních příčin nebo infarkt myokardu nebo mozková mrtvice, hospitalizace nebo akutní ošetření pro exacerbaci onemocnění, apod.): je benefit vhodný pro akutní i chronická onemocnění, kde je možné pozorovat rozdíl v outcomes při intervencích
* Oddálení klinicky významného outcome (čas do progrese onemocnění, čas do hospitalizace, doba setrvání na léčbě, oddálení klinicky významných projevů onemocnění jako např. fraktura při osteoporóze atd.) je benefit vhodný proonemocnění, kde nelze rozumně předpokládat, že během období klinické studie dojde k významné změně u počtu klinicky významných outcomes nebo u onemocnění, kde studovaná intervence je součástí terapeutických sekvencí, kde je pravděpodobné zkřížení studovaných intervencí.
* Změna klinicky významného náhradního outcome (mmHg, FEV1, Hb1Ac, atd.) je benefit vhodný u onemocnění, kde náhradní outcome je obecně přijatelný. Je však nutno jej posuzovat velmi opatrně a přihlížet k významu daného outcome pro mortalitu a morbiditu při daném onemocnění.

Jednotlivé parametry jsou často pro nemoc specifické a přesné určení není zcela jednoznačně proveditelné. Zároveň do těchto klinických ukazatelů paralelně vstupuje vliv na **QoL (PRO)** kdy tento ukazatel může vždy „pozvednout“ jistý parametr v rámci jeho místa v hierarchii výše.

Kvantifikace benefitů by měla vždy být provedeno relativně (CER/ REA – relative effectiveness assessement), tedy ve vztahu k předmětnému komparátoru/ komparátorům. Toto relativní vyjádření pak představuje RR (relative risk).

**Kvantifikace benefitů** by potom měla být následovná

Výrazně lepší než komparátor: statisticky významně lepší, než komparátor, přitom RR je rovno či nižší, než 0,70 v případě, že sledovaným výsledkem je celkové přežití, RR je 0,60 nebo nižší, je-li sledovaným výsledkem závažné symptomy nebo komplikace onemocnění, kvalita života či závažné nežádoucí účinky

Lepší než komparátor: statisticky významně lepší, než komparátor

Stejný jako komparátor: prokázaná non-inferiorita proti komparátoru

Horší, než komparátor: neprokázaná non-inferiorita nebo prokázaná superiorita komparátoru

Hodnoty relativního rizika nelze brát jako dogma, ale je vhodné přihlížet i k absolutním hodnotám (hlavně tam, kde prevalence nemoci je tak vysoká, že i relativně nižší změna relativního rizika po intervenci znamená vysokou absolutní změnu v pozitivním výsledku.

**Stanovení rizik**

Z výše uvedených zdrojů dat a z běžné klinické praxe (hlášení nežádoucích účinků) lze stanovit i rizika jednotlivých intervencí. Tato rizika je nutno stanovovat ve dvou rozměrech: závažnost a četnost. Porovnáním rizik s již akceptovanou intervencí (intervencemi) lze zhodnotit rizika na ordinální škále.

Zde se nabízí dělení rizik spojených s užíváním technologie v porovnání s jejím komparátorem dle závažnosti nežádoucích účinků (NÚ), a to dle WHO:

**Grade 1, 2:** Minimální, nebo klinicky nezávažné NÚ

**Grade 3, 4**: Klinicky závažné NÚ, způsobující hospitalizaci, resp. ohrožující život pacienta

Jednoduchá kvantifikace s ohledem na více komparátorů není zcela proveditelná, kdy léky v jedné indikaci s rozdílným mechanismem účinku vykazují zcela rozdílnou bezpečnost/ snášenlivost

**Výsledky a závěr**

Výsledky comparative effectiveness by měly být předloženy ve strukturované formě:

1. Definice cíle
2. Definice a popis strategie vyhledávání
3. Jasná volba a popis způsobu vyhodnocení výsledků vyhledávání a jeho provedení

(se zvláštním zřetelem k dosud nepublikovaným meta-analýzám, nepřímým srovnáním a network meta-analýzám)

1. Zhodnocení a závěr

I při zachování všech postupů popsaných v této metodice může nastat situace, kdy přesnější zhodnocení (bráno v kontextu dostupných údajů v čase hodnocení) může být dosaženo zahrnutím názoru expertů. I tento přístup však musí být jasně definován, dokumentován, a otevřen přezkumu v době, kdy bude k dispozici více dat.

**3.2. Výběr srovnávané intervence (komparátoru)**

Výběr vhodného a relevantního komparátoru je klíčovým momentem srovnávací (komparativní) analýzy. Ačkoliv v současné době není jasně doporučován výběr vhodného komparátoru v kontextu CER/REA, jeho výběr a definice jsou podrobně popsány v dokumentech týkající se analýzy nákladové efektivity. Vzhledem k tomu, že analýza nákladové efektivity vychází z dostupné klinické evidence a *de facto* přidává k této evidenci ještě preference pacienta a náklady, považujeme za relevantní inspirovat se již uplatňovanými doporučeními ČFES a SÚKL, v neposlední řadě vycházíme z doporučení zahraničních HTA agentur a evropské EUnetHTA.

Dokument si zároveň dává za cíl popsat postup pro výběr vhodného komparátoru nikoli pouze obecně, ale konkrétně ve vztahu k podmínkám České republiky a současné farmakoekonomické praxe, především aplikovaných farmakoekonomických analýz předkládaných a hodnocených v rámci stanovování výše a podmínek úhrad.

# DEFINICE

## Podle směrnice ČFES

V rámci farmakoekonomického hodnocení se nová vstupující intervence porovnává v kontextu stávající léčebné (preventivní, diagnostické) praxe. Srovnávaná intervence (komparátor) je taková, která bude v praxi v rámci cílové populace novou intervencí nahrazována, tj. taková zdravotní péče, která je poskytována před vstupem nové intervence.

Pokud je v praxi užíváno více metod, je vhodné provést porovnání s více komparátory. Komparátorem nemusí být jediný přístup, může se jednat také o „terapeutický mix“, který je v reálné klinické praxi používán. Rovněž tak může být komparátorem zdravotní péče bez aktivní (farmakologické či jiné intervenční) léčby, pokud je takový přístup v praxi běžně používán, v takovémto případě je hodnocená intervence považována jako *add-on therapy*.

## Podle metodiky SÚKL

Srovnávaná intervence (SI, komparátor) – Terapeutický postup hrazený z prostředků zdravotního pojištění (LP/PZLÚ nebo jiný léčebný postup), který je v dané indikaci obecně přijímán jako obvyklý (viz dále).

Srovnávaná intervence (komparátor) je terapeutický postup, který je v terapii daného onemocnění cílové skupiny pacientů přijímán jako obvyklý pro dané stádium onemocnění a linii jeho léčby a je současně hrazen z prostředků zdravotního pojištění vč. tzv. *off-label* indikací, pokud jsou hrazeny. Pokud existuje více takových obvyklých intervencí, nebo nelze jednoznačně říci, která intervence je přijímána jako obvyklá, nebo u významné části pacientů se používá i jiný typ intervence, mělo by být v předloženém farmakoekonomickém hodnocení přítomno srovnání proti více komparátorům (*multiple-treatment comparison*). Pokud se hodnocená intervence přidává k současné terapii (tzv. *add-on terapie*) za účelem např. zlepšení výsledků léčby, měl by zpravidla autor farmakoekonomického hodnocení provést srovnání stavu s add-on terapií oproti stavu bez *add-on* terapie. V případě, že prokazatelně neexistuje aktivní komparátor (např.: hodnocená intervence se používá v poslední linii léčby), mělo by hodnocení být provedeno porovnáním stavů s hodnocenou intervencí a bez hodnocené intervence.

Hrazený terapeutický postup znamená, že jde o LP/PZLÚ nebo jiný terapeutický postup, který je trvale hrazený z prostředků zdravotního pojištění. Nejde tedy o LP/PZLÚ hrazený na základě výjimečných úhradových mechanismů jako je dočasná úhrada vysoce inovativního léčivého přípravku nebo mimořádnou nenárokovatelnou úhradu pro konkrétního pacienta podle § 16 zákona o veřejném zdravotním pojištění.

Ústav zároveň nedoporučuje jako komparátor volit LP/PZLÚ hrazené v rámci ústavní péče z lékového paušálu (jejich náklady však například mohou v odůvodněných případech vstupovat do kalkulace nákladů hodnoceného zdravotního stavu). V těchto případech nebyla nákladová efektivita prokázána a jejich komparováním by došlo k přeskočení jedné části posouzení nákladové efektivity při vstupu do systému zdravotního pojištění.

Výběr komparátoru musí být řádně odůvodněn na základě dostupných doporučených postupů, klinických studií a klinických *review* s ohledem na reálnou klinickou praxi v České republice. Úvahy, které autora farmakoekonomického hodnocení vedly k volbě konkrétního komparátoru, by měly být jasně popsány a doloženy důkazy.

## Dle doporučení EUnetHTA

Recommendations on the choice of the most appropriate comparator depend on the specific assessment question in any REA (Relative effectiveness research). The recommendations below assume that the assessment question is to establish the relative effectiveness of a pharmaceutical compared with routine clinical care, the most used, or what would be replaced by the introduction of that new pharmaceutical.

**Recommendation 1**

Under ideal circumstances the comparator for a REA applicable across European countries should be the reference treatment according to up to date high-quality clinical practice guidelines at European or international level with good quality evidence on the efficacy and safety profile from published scientific literature, and with an EU marketing authorisation for the respective indication and line of treatment.

**Recommendation 2**

Where there is no European-wide agreed reference comparator

* evidence needs to be available that the chosen comparator intervention is routinely used in clinical practice (Recommendation 3)
* the comparator intervention is validated for the respective clinical indication/population and evidence is available (Recommendation 4)

**Recommendation 3**

Evidence that the intervention is used in routine clinical care could come, in order of preference, from:

* National reimbursement lists if available
* Prescription statistics (if appropriate)
* Market surveys
* Discussion with clinical specialists and patient organisations
* Registries
* Validated clinical protocols
* If the above are not available: Internet searches, in particular patient and professional websites

**Recommendation 4**

The choice of comparator should be supported by evidence on its efficacy and safety profile described in published medical literature, and based on randomised controlled trials, pragmatic trials or good quality observational studies.

**Recommendation 5**

Where the comparator is a pharmaceutical, it has to be optimally dosed or scheduled in line with its marketing authorization or high-quality clinical practice guidelines.

Where the comparator is not a pharmaceutical, it should be used according to evidence based methodology and its instructions for use.

**Recommendation 6**

Where patient subpopulations are considered, for example according to disease severity, lines of treatment, stages of disease or genetic characteristics, additional comparators may need to be included and should be clearly identified.

**Recommendation 7**

The most appropriate comparators for an assessment should be identified before the assessment begins or in the early phase of an assessment.

The following recommendations relate to specific national procedural rules, and are only relevant for specific countries

**Recommendation 8**

If required by national procedural rules, the comparator must have an EU or national marketing authorisation, or if not a pharmaceutical, another form of recognised regulatory approval, for the appropriate indication and line of treatment.

**Recommendation 9**

If required by national procedural rules, if there are several alternatives, the more economic therapy should be selected as comparator, preferably one for which there is a reference price within the health care system.

**Recommendation 10**

If required by national procedural rules, and depending on the assessment question, the comparator may need to be from a similar pharmaceutical class.

# Doporučení ČFES

Před zahájením hodnocení nově vstupující intervence do systémů úhrad je nezbytné komparátor/y správně identifikovat a jeho/jejich výběr vhodně odůvodnit.

Níže se věnujeme definici komparátoru při vstupu nového léčiva do systému úhrad. Z níže uvedeného je zřejmé, že pro ostatní intervence mající svá konkrétní specifika (především s ohledem na kvalitu dat), je možné definici komparátoru vhodně „analogicky“ převzít (pro preventivní intervence, případně chirurgické výkony a zdravotnické prostředky).

V obecné rovině by komparátor měl splňovat tyto základní charakteristiky:

* jedná se o schválený/é postup/y (v případě LP o registrovaný LP, LP uváděný na trh v režimu specifického léčebného programu, apod.)
* jedná se o intervenci, která je hrazená z prostředků v.z.p. (u LP bez ohledu na to, zda jde o přípravek v režimu vysoké inovace (VILP)\*

*\*Dočasně hrazené LP a LP hrazené z paušálu nejsou dle SÚKL vhodné k použití jako komparátory, neboť při vstupu do systému nemusely prokázat vyšší účinnost, bezpečnost ani u nich nebyla studována nákladová efektivita. Tento fakt by ovšem neměl být překážkou pro autora analýzy, a měla by být tato analýza, s ohledem na relevantní komparátory, co nejkomplexnější. Výsledky srovnání s nehrazeným komparátorem (komparátorem v režimu dočasné úhrady) nemusí primárně sloužit jako důkaz v rámci stanovení výše a podmínek úhrady, ovšem tato srovnání dokreslují celkový přehled o hodnocené intervenci.*

* jedná se o intervenci používanou v klinické praxi, která má být nahrazena (dle doporučených postupů, odborného stanoviska se jedná o intervenci u cílové populace skutečně užívanou)

*Běžně používanou intervencí se rozumí ta, která vykazuje nezanedbatelnou utilizaci v České republice, tj. použití u alespoň 10 % pacientů v dané populaci, na kterou cílí hodnocená intervence. Přičemž stále platí, že pro komparátor musí existovat dostatek robustních důkazů, které správné (relativní) srovnání umožní.*

* je pro tuto intervenci k dispozici robustní evidence, kdy lze definovat účinnost / bezpečnost samotné intervence (tzv. *treatment effect*) a tuto tak jednoznačně oddělit od efektu studie / pozorování (tzv. *study effect*), který je obvykle v různých studiích různý.

*Obecně*; p*ro intervenci, která disponuje kontrolovanou studií s komparátorem A, nelze automaticky požadovat srovnání s intervencí B (která je / byla v klinické praxi za jistých okolností používána, ovšem evidence této intervence B sahá pouze na úroveň jednoramenných studií). Za jistých okolností (především u intervencí, které cílí na malý počet pacientů – vzácná onemocnění, lze provádět srovnání i s intervencemi, které prokazují evidenci pouze z jednoramenných studií / sérií kazuistik a podobně. Toto srovnání však musí být adekvátně diskutováno a správně provedeno s použitím adekvátních technik. Autor analýzy by se měl vyvarovat použití komparátoru systémem naivního srovnání (přebírání výsledků studií aktivních intervencí), místo toho by mělo být užito relativního srovnání, za použití relativních hodnot jako jsou RR (relative risk), HR (hazard ratio), příp. OR (odds ratio).*

* V rámci užití konkrétního komparátoru u konkrétní / specifické populace by měl být dán důraz na srovnatelnost populací, případně by rozdíly v populacích měly být adekvátně statisticky ošetřeny, aby tak výsledný efekt léčby hodnocené a komparované intervence byl vztažen na stejnou (velice blízkou) populaci.
* pokud je používáno v klinické praxi více intervencí, je třeba porovnat se všemi běžně používanými v oddělených scénářích, případně je třeba zdůvodnit, proč některé intervence nebyly zařazeny do srovnání.

*V případě, že existuje více komparátorů a jejich účinnost / bezpečnost je odvozena z nepřímého srovnání (network meta-analýz, mixed treatment comparison) je pro výpočet základního scénáře použita průměrná hodnota (obvyklý postup), ovšem je zároveň provedena i analýza sensitivity, kdy jako krajní hodnoty představují 95% interval spolehlivosti, resp. interval kredibility.*

**3.3. Zajištění a hodnocení důkazů pro CER**

Jak bylo uvedeno v předchozích kapitolách, jako srovnávaná intervence (komparátor) by měl být vybrán terapeutický postup, který je v terapii daného onemocnění cílové skupiny pacientů přijímán jako obvyklý pro dané stádium onemocnění a linii jeho léčby a je současně hrazen z prostředků zdravotního pojištění a to včetně dočasně hrazených intervencí a intervencí, které jsou hrazeny (*hrazeny znamená, že daným intervencím byla stanovena úhrada ve správním řízení dle legislativy platné po 1.1.2008*) u cílové skupiny pacientů v tzv. off-label režimu. Pokud existuje více takových obvyklých intervencí, nebo nelze jednoznačně říci, která intervence je přijímána jako obvyklá, nebo u významné části pacientů se používá i jiný typ intervence, mělo by být provedeno srovnání proti více komparátorům (*multiple-treatment comparison*).

Jakmile jsou identifikovány všechny relevantní intervence pro provedení CRE (dále jen RI) ve vztahu k hodnocené intervenci a definovány parametry hodnocení, je třeba zajistit vlastní důkazy, na jejichž podkladě bude CER provedeno.

V základním členění lze důkazy rozdělit do tří skupin:

1. Důkazy, v nichž **byla** hodnocená intervence **porovnávána přímo vůči RI** (jako RI může být považováno i placebo)
2. Důkazy, v nichž **byla** hodnocená intervence **porovnávána přímo vůči jiným intervencím**, které nebyly identifikovány, jako RI pro CRE, a to včetně placeba
3. Důkazy, v nichž **nebyla** hodnocená intervence **porovnávána přímo vůči jiným intervencím**

Pro potřeby CER by bylo naprosto ideální, pokud by hodnocená intervence měla důkazy z kategorie (1), ovšem realita bývá často jiná. Většinou jsme v situaci, kdy nemáme k dispozici důkazy založené na přímém porovnání a je třeba provést porovnání nepřímé. V tu chvíli pak vyvstává otázka, jakým způsobem nepřímé porovnání provést.

Před tím, než lze přistoupit k nepřímému srovnání, je třeba zajistit takové množství důkazů, aby výsledné srovnání bylo dostatečně:

* **VALIDNÍ** (minimalizace bias (zkreslení))
* **OBSÁHLÉ** (zahrnutí všech validních důkazů)
* **RELEVANTNÍ** (zaměření na cíl hodnocení, zejména na cílovou skupinu pacientů)

Pokud pomineme nevhodné naivní nepřímé srovnání, používají se v současné době 2 základní metody nepřímého srovnání:

1. **Adjusted Indirect Comparison** (AIC) – různé intervence se porovnávají vždy vůči jedné (např. vůči placebu)


2. **Mixed Treatment Comparison/ Network Meta-Analysis** (NMET) - různé intervence se porovnávají vzájemně vůči sobě s tím, že do porovnání je zahrnuto více zdrojových podkladů



Volba konkrétní metody nepřímého srovnání závisí zejména na:

* Počtu RI
* Množství, typu a validitě důkazů pro hodnocenou intervenci a RI

Počet RI je dán správným výběrem komparátora a je předmětem předchozích kapitol. V dalším textu se proto věnujeme metodice systematického zajištění relevantních důkazů (Systematic Literature Review - dále SLR) a jejich zpracování, aby výsledky CER byly VALIDNÍ, OBSÁHLÉ a RELEVANTNÍ.

**Systematic Literature Review**

Ať je SLR provedeno sebelépe, je třeba pracovat s určitou mírou nejistoty s vědomím, že se nepodařilo zajistit 100% všechny důkazy. **Cílem SLR však je zajistit takové efektivní množství důkazů, aby výsledky CER byly VALIDNÍ, OBSÁHLÉ a RELEVANTNÍ**. Základními typy důkazů jsou zejména:

1. Randomizované klinické studie (RCT)
	* Různé fáze
	* Kontrolované/nekontrolované
	* Jednoramenné/víceramenné
2. Data z reálné klinické praxe
3. Metaanalýzy
4. Posters
5. Abstracts
6. Názory expertů
7. Doporučené postupy

Popis hierarchie úrovně klinických důkazů lze v literatuře dohledat v mnoha zdrojích, přičemž odlišnosti jsou ve většině případů minimální. SUKL ve své Metodice hodnocení nákladové efektivity používá odkaz na Oxford centre for EBM 2011 (<http://www.cebm.net/mod_product/design/files/CEBM-Levels-of-Evidence-2.1.pdf>). Pro naše účely jsme vycházeli z následujícího členění, které je dle našeho názoru v praxi lépe pochopitelné:

* **Systematic reviews and meta-analyses**
* **Randomised controlled trials (RCT) with definitive results (confidence intervals that do not overlap the threshold clinically significant effect)**
* **Randomised controlled trials with non-definitive results (a point estimate that suggests a clinically significant effect but with confidence intervals overlapping the threshold for this effect)**
* **Cohort studies**
* **Case-control studies**
* **Cross sectional surveys**
* **Case reports**

***Zdroj:***[*http://www.healthknowledge.org.uk/public-health-textbook/research-methods/1a-epidemiology/hierarchy-research-evidence*](http://www.healthknowledge.org.uk/public-health-textbook/research-methods/1a-epidemiology/hierarchy-research-evidence)

Pro inspiraci uvádíme ještě dva další odkazy (<http://circ.ahajournals.org/content/118/16/1675.full>, <http://www.acc.co.nz/for-providers/clinical-best-practice/acc-review/WCMZ003160>)

Vyhledávání důkazů je časově i finančně náročné a hovoříme-li o SLR, máme tím na mysli systematické vyhledání důkazů k dalšímu použití, v našem případě pro potřeby NMET (viz. následující obrázek):



Efektivní SLR by mělo být provedeno následujícím postupem:

1. Definice cíle
2. Definice a popis strategie vyhledávání
3. Jasná volba a popis způsobu vyhodnocení výsledků vyhledávání a jeho provedení
4. Vyhodnocení a formulace závěrů SLR pro další použití
5. **Definice cíle**

Před začátkem vyhledávání je třeba určit cíl, rámci kterého bude SLR provedena a zodpovědět následující otázky:

* PICOS (**P**opulation, **I**nterventions and **C**omparators, **O**utcome measures, **S**tudy types)
* Vyřazovací kritéria pro vyhledané důkazy
* K čemu budou výsledky SLR využity
1. **Definice a popis strategie vyhledávání**

V tomto kroku je třeba si zodpovědět otázky:

* Kde vyhledávat (elektronické databáze, další zdroje)
* Jak bude vyhledávání probíhat (co se bude hledat, jak se budou výsledky zaznamenávat, podle jakých parametrů bude vyhodnocována míra specifičnosti a porovnatelnosti)

Důležité je upozornit na skutečnost, že ne všechny důkazy jsou publikovány (např. data on file) a pokud jsou publikovány, nemusí být dohledatelné v indexovaných databázích (např. publikace v knihách a časopisech). Mezi největší elektronické databáze patří:

* MEDLINE
* EMBASE
* CENTRAL
* BIOSIS
* AMED
* CINAHL
* PsycINFO
* HuGE
* International Pharmaceutical Abstracts
* Occupational Therapy Journal of Research Index
* Applied Social Science Index and Abstracts
1. **Jasná volba a popis způsobu vyhodnocení výsledků vyhledávání a jeho provedení**

Po provedení vlastního vyhledávání je třeba provést vytřídění důkazů. Prvním nástrojem je posouzení v kontextu otázek uvedených v bodě „1. Definice cíle“. Chybu ponechání nerelevantního zdroje resp. vyřazení relevantního zdroje lze minimalizovat zapojením více nezávislých hodnotitelů a statistickým vyhodnocením zaznamenaných parametrů. Je třeba si dávat pozor na zařazení duplicitních podkladů (např. jedna studie publikovaná v různých časopisech). Důležité je, aby bylo zaznamenáno, jaké důkazy byly vyřazeny a proč a to z důvodu přezkoumatelnosti. Studiím, které prošly tříděním a budou zařazeny do vyhodnocení, je možné přiřadit váhy. Kritéria pro přiřazení vah mohou být různá, přičemž se nabízí např. rozpětí CI (čím větší rozpětí, tím nižší váha)

1. **Vyhodnocení a formulace závěrů SLR pro další použití**

S ohledem na další využití výsledků SLR, v našem případě v rámci NMET, je třeba nejprve provést:

* Vyhodnocení vyhledaných a selektovaných důkazů na podkladě jasně daných kritérií (kvalitativní i kvantitativní)
* Vyhodnocení a komentáře k bias

Následně se provede:

* Sumarizace a kvantifikace míry nejistoty
* Vyhodnocení, zda lze na podkladě vyhledaných důkazů provést NMET. Zejména se hodnotí zda lze studie kombinovat a míra heterogenity

Výsledky vyhledání v rámci SLR je třeba přehledně zaznamenávat a následně vyhodnotit. K tomu lze využít řadu metodických konceptů používaných v zahraničí. Pokud bychom chtěli předvybrat/doporučit zpracovatelům SLR některé z nich, doporučujeme podrobně popsat:

* Jadad Score for RCT
* GRADE
* Cochrane (http://handbook.cochrane.org)

Pokud slouží SLR, jako podklad pro NMET, měly by být vyřazeny ze zdrojů metaanalýzy. Považujeme za vhodné pro účely přípravy doporučení ČFES rozpracovat a zhodnotit využitelnost projektu PROSPERO (<http://www.crd.york.ac.uk/prospero/>) (bude dopracováno, pakliže se shodneme na konceptu).

**Network Meta-Analysis**

V předchozí kapitole Systematic Literature Review (SLR) byl popsán proces vyhledání a zpracování důkazů klinické evidence, jako podkladu pro provedení Network Meta-analysis (NMET). Je však třeba upozornit, že NMET nemusí nutně vycházet ze SLR (<http://www.cochrane-net.org/openlearning/PDF/Module_3.pdf> ) a může se jednat pouze o nepřímé srovnání vybraných klinických podkladů. Vzhledem k tomu, že tento materiál bude sloužit, jako podklad pro doporučení ČFES, je třeba nalézt shodu v tom, jak bude tato problematika vnímána ČFES.

**Náš návrh je takový, aby součástí CER bylo vždy SLR a tam, kde nelze pro potřeby CER provést přímé srovnání, aby bylo na podkladě SLR provedeno nepřímé srovnání buď metodou AIC (Adjusted Indirect Comparison) nebo NMET (Network Meta-analysis). SLR i NMET může být převzato i z jiných zemí EU, ale mělo by být vždy náležitě okomentováno.**

Základem správně provedené NMET je splnění 3 předpokladů:

1. HOMOGENITA (homogenity) – pro každé párové porovnání musí být studie klinicky a statisticky podobné
2. PODOBNOST (similarity) – studie by měly mít podobný design a je třeba posoudit, zda mohl být efekt v některých z nich ovlivněn (např. jinou intervencí, předléčeností atd.)
3. KONZISTENTNOST (consistency) – výsledky přímých i nepřímých porovnání, by měly být v NMET konzistentní

Pro správné provedení a vyhodnocení validity NMET se používají různé metodiky (Cochrane, UK NIHR,DARE atd.). Pro náš účel doporučujeme k rozpracovat dvě (bude dopracováno, pakliže se shodneme na konceptu):

* ISPOR-AMCP-NCP questionnaire (<http://www.ispor.org/TaskForces/documents/AssessingITC-NMA-Studies-TF-draft-Report.pdf>)
* PRISMA (<http://www.prisma-statement.org>)

Vlastní zpracování NMET tvoří z velké části statistické zpracování a vyhodnocení dat. Pokud se shodneme na našem návrhu **aby součástí CER bylo vždy SLR a tam, kde nelze pro potřeby CER provést přímé srovnání, aby bylo na podkladě SLR provedeno nepřímé srovnání buď metodou AIC nebo NMET** v rozpracujeme i metodiku provedení nepřímých srovnání.

**3.4. Hodnocení benefitů (účinnost) a rizik (bezpečnost) v rámci CER**

V rámci pracovní skupiny CER (Comparative Effectiveness Research) byly identifikovány a popsány jednotlivé aspekty CER. Konkrétně co je CER a čím se zabývá, dále jaké máme nástroje, respektive metody na syntézu evidence a dále jak bychom měli identifikovat/ vybírat srovnávanou intervenci (komparátor). Zároveň pracovní skupina CER došla k závěru, že výsledkem CER by měl být výsledek hodnocení ve smyslu porovnání benefitů (účinnost, QoL) a rizik (bezpečnost; nežádoucí účinky) na ordinální škále. Tato škála používá následující hodnocení intervence oproti srovnávané intervencí (komparátoru/ komparátorům):

• Horší, než komparátor

• Stejný jako komparátor

• Lepší, než komparátor

• Výrazně lepší, než komparátor

Tento dokument si klade za cíl popsat možné způsoby kvantifikace jednotlivých přínosů (účinnosti a QoL) a rizik (bezpečnost) terapeutických režimů/ technologií a připravit tak nástroj, který je kompatibilní pro přímé využití v rámci pracovní skupiny VBP při ČFES (pro hodnocení **účinnosti a bezpečnosti**).

Obdobný způsob kvantifikace benefitů a rizik, respektive popsání přidané hodnoty technologie (added value) je v současné době již řadu let uplatňován v Německu při IQWiG (Institute for Quality and Efficiency in Health Care). Primárně je tak čerpáno z Obecných metod IQWiG (dokument General methods, version 4.1, November 28 2013).

Pracovní skupina si je vědoma zásadních odlišnosti současného německého systému hodnocení zdravotních technologií (léků) s následným rozhodováním o úhradě, respektive samotným hrazením lékových technologií specifik českého systému. Pracovní skupina tak v každém případě nepředkládá tento dokument jakožto alternativu k současnému systému hodnocení lékových technologií v ČR.

Současný český systém hodnocení a rozhodování o úhradách lékových technologií je založen na více kritériích (viz zákon o veřejném zdravotním pojištění §39 b), stejně tak k obdobnému přístupu došla i pracovní skupina VBP při ČFES (přístup MCDA), kdy relevantních pro hodnocení a rozhodování o úhradách lékových technologií je více kritérií.

Jedním z kritérií je právě hodnocení účinnosti a bezpečnosti, pracovní skupina CER při ČFES se tak v této doméně hodnocení inspirovala právě německým IQWiG, který je s ohledem na hodnocení v této oblasti v evropském měřítku jistě uznávanou autoritou.

**Hierarchie outcomes - účinnost**

V rámci terminologie a definování přidané hodnoty konkrétní technologie v porovnání s relevantním komparátorem/ komparátory je nutné se zamyslet/ zvážit, zda sledovaný a hodnocený outcomes představuje relevantní přínos (benefit), na základě kterého se můžeme rozhodnout, zda je technologie:

* Výrazně účinnější, poskytující významný benefit (klinický, QoL) v porovnání se stávající terapeutickou praxí
* účinnější, poskytující benefit (klinický, QoL) v porovnání se stávající terapeutickou praxí
* Srovnatelně účinný, nepřinášející žádný klinický/ QoL benefit v porovnání se stávající praxí
* Signifikantně klinicky, nebo s ohledem na QoL horší než je stávající praxe.

Hierarchie outcomes je pak v obecném pojetí následující:

* Prodloužení délky života
* Snížení mortality za časovou jednotku
* Snížení počtu klinicky významných outcomes (mozková mrtvice, infarkt myokardu, hospitalizace, atd.) za časovou jednotku
* Kombinované outcomes za časovou jednotku (smrt z kardiovaskulárních příčin nebo infarkt myokardu nebo mozková mrtvice, hospitalizace nebo akutní ošetření pro exacerbaci onemocnění, apod.)
* Oddálení klinicky významného outcome (čas do progrese onemocnění, čas do hospitalizace, doba setrvání na léčbě, oddálení klinicky významných projevů onemocnění jako např. fraktura při osteoporóze atd.
* Změna klinicky významného náhradního outcome (mmHg, FEV1, Hb1Ac, atd.) je benefit/ outcome vhodný u onemocnění, kde náhradní outcome je obecně přijatelný. Je však nutno jej posuzovat velmi opatrně a přihlížet k významu daného outcome pro mortalitu a morbiditu při daném onemocnění.

Jednotlivé parametry jsou často pro nemoc specifické a přesné určení není zcela jednoznačně proveditelné. Zároveň do těchto klinických ukazatelů paralelně vstupuje vliv na **QoL (PRO)** kdy tento ukazatel může vždy „pozvednout“ jistý parametr v rámci jeho místa v hierarchii výše. V rámci guidelines ČFES pro provádění FE analýz a Doporučených postupů SUKLu je pak v rámci hierarchie nejvýše rok života v perfektní kvalitě – QALY.

**Hierarchie rizik/ bezpečnost**

Zde se nabízí dělení rizik spojených s užíváním technologie v porovnání s jejím komparátorem dle závažnosti nežádoucích účinků (NÚ), a to dle WHO:

**Grade 1, 2:** Minimální, nebo klinicky nezávažné NÚ

**Grade 3, 4**: Klinicky závažné NÚ, způsobující hospitalizaci, resp. ohrožující život pacienta

Jednotlivé kombinace těchto NÚ (mix NÚ) pak determinuje technologii v porovnání s jejím komparátorem/ komparátory do jednotlivých škálových skupin:

• Rizikovější/ méně bezpečný, než komparátor

• Stejně bezpečný jako komparátor

• Méně rizikový/ bezpečnější, než komparátor

• Výrazně méně rizikový/ výrazně bezpečnější, než komparátor

Otázka tolerability, která následně může hrát zásadní roli pro adherenci a perzistenci na terapii, a tedy vlastně mít tak vztah k účinnosti (technologie „pomáhá“ pouze v případě, kdy je pacienty skutečně utilizována)

**Způsob kvantifikace benefitu, rizika**

Kvantifikace benefitů, rizik by mělo vždy být provedeno relativně (CER/ REA – relative effectiveness assessement), tedy ve vztahu k předmětnému komparátoru/ komparátorům.

Toto relativní vyjádření pak představuje RR (relative risk), HR (Hazard ratio), případně OR (Odds ratio) jako alternativa k RR. V rámci vyjádření benefitu/ rizika u binárnárních outcomes (respondér/ non-respondér; výskyt konkrétního jevu/ příhody – ano/ ne) je však dobré mít na paměti úskalí, kterému může hodnotitel/ čtenář čelit v případě vyjádření účinnosti pomocí OR. V zásadě platí, že v případě, že se daný jev vyskytuje s pravděpodobností do 10%, není zásadní číselný rozdíl v definic relativního účinku/ rizika dle RR, nebo OR; pokud ovšem tento jev se vyskytuje častěji, je nutné brát v potaz v rámci definice relativního účinku to, že OR nadhodnocuje relativní účinek, resp. popisuje něco jiného – viz definice OR. Níže je pak tento fenomén RR vs. OR demonstrován na obrázku. OR by mělo být tedy v takovém případě převedeno na RR. Dále je níže pro úplnost poukázáno na způsob výpočtu jednotlivých epidemiologických ukazatelů.

 



**DEFINICE, Kategorizace dle benefitů a rizik.**

Níže je pak prezentována tabulka (tabulka 2) dle IQWiG, kde je poukázáno na jednotlivé aspekty, které definují přidanou hodnotu technologie v porovnání s komparátorem/ komparátory s ohledem na příslušné outcomes. Přičemž IQWiG nerozděluje zvlášť účinnost, bezpečnost, ale definuje tzv. ANV (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung, AM-NutzenV (Regulation for Early **Benefit Assessment** of New Pharmaceuticals). IQWiG dělí benefit na 6 kategorií:

Sentence 1 of ANV, the dossier must present and consequently also assess “**the extent to which there is added benefit**”. For this purpose, §5 (7) ANV contains a classification into 6 categories:

*(1) major added benefit*

*(2) considerable added benefit*

*(3) minor added benefit*

(4) non-quantifiable added benefit

(5) no added benefit proven

(6) less benefit.

For the *Categories 1 to 3*, §5 (7) ANV also provides a definition, as well as examples of criteria for particular consideration, as orientation for the presentation and assessment. These criteria describe qualitative characteristics (type of outcome) and also explicitly quantitative characteristics (e.g. “major” vs. “moderate” increase in survival time).

Pro potřeby našeho dokumentu navrhujeme připodobnit/ sjednotit terminologii dle IQWiG s dělením dle pracovní skupiny následovně (tabulka 1):

**Tab1:**

|  |  |
| --- | --- |
| **Dle ČFES** | **IQWiG** |
| Výrazně účinnější, poskytující významný benefit (klinický, QoL) v porovnání se stávající terapeutickou praxí | *(1) major added benefit* |
| Klinicky účinnější, poskytující benefit (klinický, QoL) v porovnání se stávající terapeutickou praxí | *(2) considerable added benefit**(3) minor added benefit**(4) non-quantifiable added benefit\** |
| Srovnatelně účinný, nepřinášející žádný klinický/ QoL benefit v porovnání se stávající praxí | (*4) non-quantifiable added benefit\**(5) no added benefit proven |
| Signifikantně klinicky, nebo s ohledem na QoL horší než je stávající praxe. | (6) less benefit. |

\* Interpretace tohoto aspektu je poměrně komplexní a vždy záleží na příslušném outcome a konkrétních výsledcích

**Tab2:**



*Pozn:* Pro potřeby rozdělení účinnosti a bezpečnosti dle ČFES se termínu **benefit (účinnost)** týkají sloupce all-cause mortality, symptoms (morbidity), HRQoL, **rizika (bezpečnosti)** se pak týkají sloupce Adverse events a HRQoL.

V rámci dokumentu bylo již poukázáno na hierarchii jednotlivých outcomes, dále pak na způsob kvantifikace benefitů/ rizik (relativní vyjádření).

Níže (tab 3) je pak prezentovaná metodika IQWiG pro kvantifikaci jednotlivých outcomes tak, aby bylo možné technologii označit za „výrazně účinnější“, „účinnější“.

**Tab. 3**



Nutno ovšem poukázat na skutečnost, že jednotlivé parametry RR (HR) dle IQWiG (menší než 1,0 – značící na vyšší účinek/ bezpečnost než komparátor) představují nikoli průměrné hodnoty těchto ukazatelů, ale tyto hodnoty představují horní hranici 95% CI.

Tedy ***například***, pokud celkové úmrtí u léku A v porovnání s relevantním komparátorem (BSC) představuje HR = 0,71 (95% CI 0,6 – 0,9), pak tento efekt u této populace je označován jako „Considerable“, nikoli „Major“ a pro naše účely pak „účinnější“.

V případě, že by byla sub-populace, kde je lék A účinnější než u celkové populace; konkrétně by celková mortalita byla; HR = 0,6 (95% CI 0,3 – 0,7), pak by tento efekt byl označen jakožto „major“ – „výrazně účinnější“.

Tento přístup, tvrdé akceptace 95% CI explicitně hendikepuje a v některých případech znemožňuje použití nepřímých srovnání – dle NMA, kdy tímto způsobem jsou 95% CI často rozšiřován. Na druhou stranu výrazně vyšší účinnost by měla být rezervována zejména pro nové technologie zřetelného významu, tedy jejichž klinický efekt je velký a byl prokázán na podkladě robustní klinické evidence.

Z hlediska designování klinických studií a jejich statistické signifikance nicméně není stávající praxe taková, že by výrobce v rámci svých klinických programů zvyšovaly počet pacientů tak, aby CI byly co nejužší a bylo tak dosaženo co nejužšího (95%)CI. Takový přístup by značně zvýšil ekonomickou zátěž provádění klinických studií. Pracovní skupina se proto domnívá, že by měla být kritéria pro hodnocení vyšší účinnosti léčiv nastavena jiným způsobem, tedy **podle průměrných hodnot ukazatelů relativní účinnosti** za předpokladu klinické i statistické významnosti s hranicí definovanou dle jednotlivých outcomes (Tabulka 4). Pracovní skupina navrhuje následující členění (pokud uvažujeme, že průměrné hodnoty jsou zpravidla horší než horní mez CI dle IQWIG). Členění je však zcela arbitrární:

**Tab. 4 Návrh pracovní skupiny CER na hodnocení účinnosti technologií**

|  |  |
| --- | --- |
| KATEGORIE BENEFITU | TYP PŘÍNOSU |
| *Celkové přežití* | *Závažné symptomy nebo komplikace onemocnění, kvalita života / závažné nežádoucí účinky* | *Nezávažné symptomy nebo komplikace onemocnění / nezávažné nežádoucí účinky* |
| Výrazně vyšší benefit | 0,70 | 0,60; pokud je base-line riziko alespoň 5% pro alespoň jednu porovnávanou skupinu | Nedostatečné |
| Klinicky vyšší benefit | Klinicky a statisticky významný rozdíl | Klinicky a statisticky významný rozdíl | Klinicky a statisticky významný rozdíl |

Možno se ještě zamyslet nad diagnózami, které mají velký populační dopad (diabetes, CHOPN, …), zda nestanovit nižší hranici pro Výrazně vyšší benefit, kdy i menší změna může být na populační úrovni zcela zásadní dopad.

Obecně platí, že účinnost, bezpečnost je nutné vztahovat k relevantnímu komparátoru a k dané cílové populaci pacientů. V neposlední řadě je pak důležité na relativní efekt technologie pohlížet i co do absolutních čísel, aby tento efekt byl **významný klinicky a i pro samotného pacienta**. Tedy například:

Pokud je jistý klinicky významný outcome, například responze, nebo remise (která tak jednoznačně ovlivňuje QoL pacienta) pozorován v rámci komparátora s četností 1% a v rameni hodnocené technologie s četností 3%, pak je sice relativní účinnost hodnocené technologie 3x vyšší, ovšem z klinického hlediska při léčbě všech pacientů (100%) se nejedná o zcela přesvědčivý výsledek jednoznačné/ výrazně vyššího benefitu takovéto terapie. V případě, že by stávající terapie (komparátor) poskytoval odpověď ve výši 10%, zatímco hodnocená intervence ve výši 20%, je sice efekt hodnocené terapie (ve srovnání s předchozím případem) „pouze“ 2 x takový, ovšem z klinického pohledu se jistě jedná o vyšší úspěch takového intervence, než tomu bylo v případě předchozím (1% vs. 3%).

Tento fenomén je ovšem zcela jednoduše kvantifikovatelný v případě zdravotně ekonomického hodnocení, respektive vyjádření přínosů ve formě QALY (na 1 průměrného pacienta – pozn. Standardní přístup v rámci HE hodnocení), kdy extrémně nízký zisk QALY jednoznačně ukazuje na nízkou absolutní účinnost na populační úrovni.

V neposlední řadě je třeba mít na paměti, že relativní účinnost poskytuje přesně takovou účinnost co do absolutních čísel s ohledem na **rizikovost populace**. V případě, že je jistá komplikace v populaci častější (vyšší rizikovost populace), byť menší relativní účinnost hodnocené technologie poskytuje na populační úrovni vyšší absolutní benefit, a naopak. (*Příklad*: Očkování proti virům HPV bude více (nákladově) efektivní u populace, kde je vysoký výskyt karcinomu děložního čípku a dalších HPV asociovaných maligních a benigních onemocnění, atp.).

Autoři této přílohy v rámci pracovní skupiny CER pak závěrem zdůrazňují, že na hodnocení jednotlivých HTA agentur je vždy třeba hledět v kontextu (a to jak pořizovací ceny technologie – v případě HE aspektu) především z pohledu cílové populace posuzované technologie, kdy jednotlivá omezení na příslušné sub-populace (pod-skupiny) mohou zcela zásadním způsobem ovlivnit relativní účinnost a tedy i hodnocení a doporučení jednotlivých HTA agentur.

**Literatura/zdroje:**

1. Praveen Thokala, Alejandra Duenas. Multiple Criteria Decision Analysis for Health Technology Assessment. VALUE IN HEALTH 15 (2012) 1172–1181 [↑](#endnote-ref-1)
2. ii Sussex Jon et al. A Pilot Study of Multicriteria Decision Analysis for Valuing Orphan Medicines. VALUE IN HEALTH 16 (2013) 1163-1169

iii <https://www.evidem.org/components-decision.php>

Metodika SÚKL SP-CAU-028

Směrnice pro farmakoekonomická hodnocení v ČR ČFES

Criteria fot he choice of the most appropriate comparator(s), Summary of current policies and best practice recommendations, February 2013, EUnetHTA

Jansen JP, et al. Interpreting Indirect Treatment Comparisons and Network Meta-Analysis for Health-Care Decision Making: Report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices–Part 1. Value in Health: 14(2011): 417-428

Hoaglin DC, et al. Interpreting Indirect Treatment Comparisons and Network Meta-Analysis for Health-Care Decision Making: Report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices–Part 2. Value in Health: 14(2011): 429-437

Methods Guide for Effectiveness and Comparative Effectiveness Reviews, September 2013, Agency for Healthcare Research and Quality

- IQWiG General methods, German document “Allgemeine Methoden” (Version 4.1) of 28 November 2013.

- Mirjam J. Knol\*, Ruben G. Duijnhoven, Diederick E. et al. Potential Misinterpretation of Treatment Effects Due to Use of Odds Ratios and Logistic Regression in Randomized Controlled Trials. PLOS one, June 2011 | Volume 6 | Issue 6 | e21248.

- OUTPUTS AND UTILITY, Trials and systematic reviews, Bandolier Professional, November 2002.

- Matthias Egger, George Davey Smith, Andrew N Phillips. Meta­analysis: Principles and procedures, BMJ1997;315:1533–7. [↑](#endnote-ref-2)