Utvärdering av klinisk effektivitet i HTA

Inledning

Vid utvärdering av olika tekniker och dess effekter krävs heltäckande information som speglar vad som sannolikt kommer att hända i ett hälso- och sjukvårdssystem eller samhälle.För en grundlig analys behövs medverkan av experter och användning av metoder från olika områden som informationskällor.

HTA-utvärderingar är jämförande analyser som jämför den befintliga standardbehandlingen med den nya tekniken för att fastställa vilket värde den nya tekniken kan tillföra (det så kallade ”mervärdet”).Länder, regioner och sjukhus använder HTA-utvärderingar på olika sätt.De analyserar hälsoproblemen i den lokala kontexten och bedömer sedan behandlingen för den indikation som tillsynsmyndigheterna har kommit överens om för läkemedlet.

HTA-organ utvärderar tillgängliga data för den specifika indikationen för att bedöma hur effektiv behandlingen är jämfört med den nuvarande standardbehandlingen (med hänsyn till säkerhet och klinisk effektivitet).Vissa HTA-organ utvärderar även ett läkemedels kostnader och kostnadseffektivitet. De kan även göra formella bedömningar av de etiska, organisatoriska, sociala och juridiska aspekterna, men ibland anses frågorna vara underförstådda i utvärderingen.

Varje HTA-organisation fastställer en tekniks ”mervärde” på sitt eget sätt.Slutsatser som dras om teknikens ”mervärde” kan variera beroende på HTA-organisationen.European network for HTA (EUnetHTA) har ett ramverk, HTA Core Model®, som kan användas för att bedöma ”mervärdet”.[1] HTA Core Model® omfattar

nio områden:

1. Hälsoproblem
2. Teknisk beskrivning av teknik
3. Säkerhet
4. Klinisk effektivitet
5. Kostnader och ekonomisk utvärdering (kostnadseffektivitet)
6. Etisk analys
7. Organisatoriska aspekter
8. Sociala aspekter
9. Juridiska aspekter

EUnetHTA har definierat bedömningen av de fyra första områdena som ”relativ effektivitetsbedömning” – där exempelvis en ny behandling jämförs med befintliga behandlingar.

Utvärdering av klinisk effektivitet i HTA

En utvärdering av klinisk effektivitet undersöker vilken effekt en ny teknik har på patientens hälsa i en vanlig klinisk miljö jämfört med den befintliga standardbehandlingen.Den effekt som en teknik har på hälsan analyseras vanligtvis med ytterligare undersökningar av hälsoutfall.Patienter vill ha tillgång till nya läkemedel som:

- minskar utfall som anses vara ”dåliga” – till exempel hjärtattacker, sjukhusvistelser och biverkningar **och/eller**
- ökar utfall som anses vara ”bra” – till exempel förbättrad funktionalitet och smärtfria dagar.

Under en utvärdering av klinisk effektivitet använder HTA-organ etablerade metoder från relaterade områden.I synnerhet utförs utvärderingen av klinisk effektivitet enligt principer som används inom epidemiologi och medicin (så kallad klinisk epidemiologi).

Det finns fyra underliggande principer för god utvärdering av

klinisk effektivitet:

1. Söka efter information
2. Ställa relevanta frågor
3. Förstå skillnader
4. Utvärdera skillnader

Söka efter information

HTA-organ använder klinisk information för att uppskatta vilka hälsoeffekter patienter kan uppleva när de får ett nytt läkemedel.Först måste det dock beslutas hur informationen ska samlas in.HTA-organ kan samla in klinisk information om nya tekniker på olika sätt:

1. Granska befintlig information om läkemedlets resultat.
2. Utföra en ny studie för att samla in information och bedöma läkemedlets resultat i verkliga fall **eller**
3. Fråga kliniker och patienter (experter) vad de har för förväntningar på läkemedlet.

HTA-organ använder ofta en kombination av de här tillvägagångssätten.Exempel:

- De kan använda information från den nya teknikens innehavare av godkännande för försäljning (MAH) för egna granskningar och analyser.
- När det saknas information kan det vara nödvändigt att be om ett expertutlåtande – exempelvis för att ta reda på om förändringar av kortsiktiga utfall (som sänkt kolesterol) kan föregå förändringar av långsiktiga utfall (som att undvika sjukhusvistelser).

Det är ovanligt att HTA-organ beställer nya studier eftersom det vanligtvis tar lång tid att utforma en studie och sedan få den godkänd.I vissa fall tillåter de ansvariga organen att ett läkemedel erhåller ersättning i form av milstolpsersättningar, som förutsätter att ytterligare information samlas in. De här fallen liknar dem då tillsynsmyndigheter beviljar ett

villkorligt godkännande för försäljning med krav på att ytterligare information samlas in.Risken för att det nya läkemedlet får sämre resultat än väntat vid användning i verkliga fall kan delas av innehavaren av godkännandet för försäljning och det ansvariga organet genom prisförhandling eller andra ändringar av villkoren för tillgång till ersättning (till exempel ytterligare begränsningar av patientpopulationen som är berättigade till ersättning) medan patienterna får mer omedelbar tillgång.

Ställa relevanta frågor

När ett HTA-organ utvärderar en ny tekniks kliniska effektivitet måste det överväga alla resultat som är förknippade med tekniken.Det är viktigt att granska utfallen för att det ska vara möjligt att ställa relevanta frågor om hur effektiv tekniken är.

Det finns en ökande förståelse för de utfall som anses vara viktiga av kliniker inte alltid är de utfall som värderas högst av patienter.Av den anledningen är det viktigt att patienter får vara delaktiga i utformningen av studier, för att försäkra att den information som samlas in är relevant för dem.Under de senaste åren har det till exempel blivit tydligt att livskvalitet är ett viktigt resultat för patienterna.Det har lett till att specifika metoder har utformats för mått på livskvalitet och så kallade ”patientrapporterade utfall” i kliniska studier.

Ett sätt att säkerställa att alla viktiga utfall för en viss teknik undersöks är att använda en analytisk ram – till exempel flödesschemat i bild 1.[2] Analytiska ramar är verktyg som visualiserar de utfall som förknippas med en intervention och uppmärksammar de punkter som ger upphov till osäkerheter.

Den analytiska ramen i bild 1:

- Orsak och verkan representeras av pilar.

        - Krökta pilar indikerar skadliga resultat.
    - Rektanglar indikerar utfall som ger förbättrad hälsa (som minskad dödlighet).
        - Rektanglar med spetsiga hörn indikerar kliniskt relevanta utfall (de som uppfattas av patienten, som bröstsmärta).
        - Rektanglar med rundade hörn indikerar intermediära utfall och surrogatutfall (som inte kan uppfattas av patienten, till exempel kolesterolnivån i blodet).
    - Nyckelfrågor om osäkerhet är markerade med nummer.

Följande nyckelfrågor används i den här analytiska ramen:

- **Nyckelfråga 1:**Är screening för dyslipidemi hos barn och ungdomar en effektiv metod för att upptäcka tecken på tillståndet och minska risken för händelser relaterade till kranskärlssjukdom (CHD)?
- **Nyckelfråga 2:**Hur exakt är dyslipidemiscreening när det gäller att identifiera barn/ungdomar med en ökad risk för CHD-relaterade händelser och andra utfall?
- **Nyckelfråga 3:**Vilka negativa effekter kan screeningen ha (som falskt positiva resultat och falskt negativa resultat)?
- **Nyckelfråga 4**:Hur effektivt är läkemedel, kost, motion och kombinationsbehandling för att minska förekomsten av dyslipidemi i vuxen ålder och upptäcka tecken på och minska risken för CHD-relaterade händelser och andra utfall?
- **Nyckelfråga 5–8:**Hur effektivt är läkemedel, kost, motion och kombinationsbehandling för att behandla dyslipidemi hos barn och ungdomar (inklusive stegvis ökande nytta av behandling av dyslipidemi i barndomen)?
- **Nyckelfråga 9:**Vilka negativa effekter kan läkemedel, kost, motion och kombinationsbehandling ha på barn och ungdomar?
- **Nyckelfråga 10:**Minskar behandling av dyslipidemi i

barndomen risken för dyslipidemi i vuxen ålder?
- **Nyckelfråga 11** (ej på bilden):Vilka kostnadsfrågor finns vid dyslipidemiscreening av asymtomatiska barn?

Förstå skillnaderna mellan utfall

När alla viktiga utfall har identifierats kan det fortfarande finnas flera utmaningar i att jämföra effekten av en ny teknik med standardbehandlingen och andra befintliga behandlingar.Utfall kan ha mätts på olika sätt och två tekniker kan verka ha liknande resultat tills det vid närmare granskning visar sig finnas skillnader.

I de fall då viktiga identifierade utfall är svåra att mäta eller aldrig tidigare har mätts måste forskarna med omsorg utforma ett mått som kan reproduceras i en studie.En patient kan exempelvis vilja veta hur ett läkemedel kommer att hjälpa dem att börja jobba igen eller ta sig upp ur sängen.Forskare kan skapa en numerisk smärtskala för patienter med smärta i nedre ryggen.I ett annat fall, till exempel när en studie mäter en förändring av en laboratorieparameter, kan ändringen vara en åtgärd som har större betydelse för patienterna – till exempel förmågan att återvända till jobbet.

Ibland nöjer sig tillsynsmyndigheterna med att en läkemedelstillverkare demonstrerar ett nytt läkemedels effekt med kortsiktiga utfall, som sänkt blodtryck.Ett HTA-organ måste analysera om det kortsiktiga utfallet till ett utfall som är med relevant för patienten, som att undvika en för tidig död.

Vissa utfall kan först verka lättolkade men vid närmare granskning visas sig vara svåra att tolka.Till exempel betyder inte en minskning på 50 % av risken för dödlighet inom 5 år att läkemedlet kan förhindra en för tidig död.Det kan helt enkelt betyda att:

- livslängden förlängs från 4,9 till 5,1 år (eller ännu

sämre, 4,99 till 5,01 år) för vissa patienter **eller**
- att sjukdomen botas för några få patienter, men läkemedlet inte förlänger livet alls för andra.

Även om skillnader observeras i mått som är relevanta för patienter kan det fortfarande vara svårt att tolka dem.Till exempel kan studier indikera att ett nytt läkemedel minskade risken för sjukhusvistelse orsakad av en infektion med 33 %.Det kan emellertid innebära olika saker.Det kan innebära att:

- 33 av 100 personer som tar läkemedlet och annars skulle ha lagts in kunde undvika en sjukhusvistelse (det kallas för en **absolut** minskning av risken) **eller**
- att risken för en sjukhusvistelse har minskat med 33 % i förhållande till risken för att bli inlagd på sjukhus utan läkemedlet (det kallas för en **relativ** minskning av risken).Om risken för en sjukhusvistelse utan det nya läkemedlet är 3 på 1 000 sänker en minskning på 33 % det till 2 på 1 000.Det betyder att 1 av de 1 000 personer som tar läkemedlet kommer att gynnas.Det skiljer sig avsevärt från att 33 av 100 personer gynnas som i exemplet ovan.

En sista utmaning när det gäller att förstå skillnaderna mellan en ny teknik och standardbehandlingen är användningen och missbruket av statistiska tester.Statistiska tester är avsedda att hjälpa forskare att förstå om det är sannolikt att skillnaderna de har hittat är verkliga.Sannolikheten rapporteras ofta som ett p-värde.P-värden reflekterar däremot inte hur omfattande skillnaden är och om den är meningsfull för patienterna.Det betyder att p-värden i allmänhet inte är användbara för patienter och vårdgivare när de ska fatta beslut.

Konfidensintervall är en annan typ av statistiska mått.Konfidensintervall är mer användbara eftersom de ger en uppfattning om hur stor skillnaden är mellan den nya tekniken

och standardbehandlingen.Konfidensintervall speglar också eventuell osäkerhet om uppskattningen av skillnaden stämmer.Till exempel kan det rapporteras att ett nytt läkemedel minskar risken för en hjärtattack med 33 % (med ett 95 % konfidensintervall på 5 % till 45 %) i förhållande till den nuvarande risken för att få en hjärtattack.

Utvärdera skillnader

Den sista utmaningen är att förstå hur skillnader mellan utfall ska uppfattas och utvärderas.Om ett läkemedel förlänger livet med 0,2 år behöver HTA-organ fortfarande veta:

- hur högt patienter värdesätter en 0,2 år längre livslängd med tanke på förväntade biverkningar och andra problem,
- om alla patienter upplever ungefär samma nytta eller om det förkommer stora skillnader mellan patienterna **och**
- om alla patienterna värdera nyttan på samma sätt.

Ett nytt läkemedel som förlänger livslängden med cirka 0,2 år skulle uppfattas annorlunda om det fungerade för vissa patienter men inte hade någon effekt på andra, om det jämförs med ett scenario där alla patienter förlängde sin livslängd med 0,2 år och det förkom små skillnader mellan patienterna.

Det finns flera mekanismer som kan användas för att förstå det relativa värdet som patienter och vårdgivare tillskriver skillnader i hälsoutfall.En är kvalitativ forskning, som enkäter och fokusgrupper, vars avsikt är att ge en bild av vilka utfall som är viktigast för patienterna.En annan är kvantitativ forskning som baseras på patientundersökningar. Dessa kan tilldela precisa numeriska värden till olika hälsotillstånd beroende av hur viktiga dessa anses vara.

Kort sagt bör en utvärdering av klinisk effektivitet ta upp följande frågor:

1. Hur omfattande var informationen?

2. Hur exakt är informationen?
3. Saknas det något?
4. Hur begriplig är informationen?

Referenser

1. *HTA Core Model*.Retrieved 7 December, 2015, from http://www.eunethta.eu/hta-core-model
2. U.S. Preventive Services Task Force (2015).Final Update Summary:Lipid Disorders in Children:Screening.Retrieved 7 December, 2015, from:http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/UpdateSummaryFinal/lipid-disorders-in-children-screening

A2-6.03.1-v1.1