

Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler

Indholdsfortegnelse

Indledning.....	4
Lægemidler med sparsomme data.....	4
Metodevejledningens opbygning.....	5
Brug af eksperter	5
1. Resumé af ansøgningen.....	6
2. Beskrivelse af lægemidlet og det terapeutiske område.....	6
2.1 Sygdommen og nuværende standardbehandling i Danmark.....	6
2.2 Det nye lægemiddel.....	6
2.3 Patientpopulationen.....	6
2.4 Valg af komparator	7
2.4.1 Flere komparatorer	7
2.4.2 Hvis komparator ikke tidligere er vurderet af Medicinrådet	8
3. Litteratursøgninger og -udvælgelse.....	8
3.1 Dokumentation for klinisk effekt og sikkerhed for intervention og komparator(er).....	9
3.1.1 Dokumentation af litteratursøgning og -udvælgelse	9
3.1.2 Anvendelse af upublicerede data for effekt og sikkerhed	10
3.1.3 European public assessment reports (EPAR).....	10
3.2 Andre datakilder til den sundhedsøkonomiske analyse.....	10
3.2.1 Anvendelse af upublicerede data til den sundhedsøkonomiske analyse.....	11
4. Præsentation af effekt- og sikkerhedsstudier	11
4.1. Præsentation af effektstudier	11
4.2 Præsentation af sikkerhedsdata.....	12
4.3 Pårørende	12
5. Dokumentation af effektforskelle mellem intervention og komparator(er)	13
5.1 Direkte sammenligninger og metaanalyser.....	13
5.2 Indirekte sammenligninger.....	13
5.3 Andre statistiske metoder	13

5.4 Brug af Real-World Data (RWD)	14
5.5 Præsentation af resultater fra den sammenlignende analyse	14
5.6 Vurdering af evidensens kvalitet	14
6. Sundhedsøkonomisk analyse	14
6.1 Standardanalyse	14
Tabel 1: Standardanalyse.....	15
6.2 Analysemetode	15
6.2.1 Lægemidler med sparsomme data.....	15
6.3 Komparator.....	16
6.4 Sundhedsøkonomisk model	16
6.4.1 Modelspecifikationer.....	16
6.4.2 Ekstrapolering.....	16
6.4.3 Modelvaliditet	17
6.5 Bivirkninger.....	17
6.6 Behandlingssekvenser	17
6.7 Perspektiv	17
6.8 Tidshorisont.....	18
6.9 Diskontering.....	18
7. Måling og vægtning af sundhedseffekt	18
7.1 Instrument til måling af sundhedsrelateret livskvalitet	19
7.1.1 Konvertering (mapping).....	19
7.1.2 Litteraturbaserede nytteværdier.....	19
7.1.3 Undtagelser fra EQ-5D-5L.....	20
7.2 Præferencevægte	20
7.3 Aldersjustering af sundhedsrelateret livskvalitet.....	20
7.4 Bivirkninger.....	20
8. Opgørelse af omkostninger	21
8.1 Enhedsomkostninger.....	21
8.1.1 Lægemiddelomkostninger	22
8.1.2 Hospitalsomkostninger.....	22
8.1.3 Transportomkostninger og tidsforbrug for patienter og pårørende.....	22
8.1.4 Alment praktiserende læger og praktiserende speciallæger	22
8.1.5 Kommunale omkostninger	22
9. Usikkerhed i sundhedsøkonomiske analyser	22

9.1 Kilder til usikkerhed	23
9.2 Håndtering af usikkerhed i analysen	23
9.2.1 Deterministiske følsomhedsanalyser	23
9.2.2 Probabilistisk følsomhedsanalyse.....	24
10. Budgetkonsekvensanalyse.....	24
11. Metodevejledningens ikrafttrædelse	25
12. Ændringer i metodevejledning	25
13. Referencelise	25
14. Versionslog	26

Indledning

Metodevejledningen skal vejlede virksomheder, som ønsker et nyt lægemiddel eller en indikationsudvidelse for et eksisterende lægemiddel vurderet i Medicinrådet. Metodevejledningen er også et arbejdsredskab for Medicinrådets tre enheder: Rådet, fagudvalgene og sekretariatet. Derudover kan metodevejledningen give øvrige interessenter indsigt i Medicinrådets metode for vurdering af nye lægemidler og indikationsudvidelser. I dette dokument anvendes begrebet ”nyt lægemiddel” om både nye lægemidler og indikationsudvidelser.

Processen for vurdering af nye lægemidler er særskilt beskrevet i Medicinrådets procesvejledning for vurdering af nye lægemidler. De to vejledninger udgør tilsammen grundlaget for Medicinrådets arbejde med vurdering af nye lægemidler.

Virksomheden igangsætter en vurderingsproces ved at indsende en anmodning om vurdering, hvilket er nærmere beskrevet i procesvejledningen. Denne metodevejledning angiver, hvad selve ansøgningen til Medicinrådet skal indeholde. En ansøgning til Medicinrådet skal indeholde dokumentation for og analyser af det nye lægemiddels kliniske effekt og sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser. Ansøgningen skal gøre det muligt for Medicinrådet at estimere effekten og omkostningerne ved ibrugtagning af et nyt lægemiddel i forhold til den behandling, der er nuværende dansk klinisk praksis. Virksomheden kan kontakte Medicinrådets sekretariat for rådgivning om valg i forbindelse med ansøgningen, for eksempel valg af komparator, søgeprotokol og søgestrategi(er), analysevalg mm. Dette aftales med sekretariatet.

Ansøgningsmaterialet vil som udgangspunkt bestå af et udfyldt ansøgningsskema, en sundhedsøkonomisk analyse og en budgetkonsekvensanalyse. Virksomheden skal indsende den sundhedsøkonomiske analyse og budgetkonsekvensanalysen i excel-format og kan indsende et supplerende teknisk dokument. Ansøgningsskemaet findes på Medicinrådets hjemmeside.

Medicinrådets anbefaling vedrørende et lægemiddel tager udgangspunkt i en vurdering af, om lægemidlets effekt (målt i QALY) og sikkerhed står i et rimeligt forhold til omkostningerne ved ibrugtagning af lægemidlet. Arbejdet med at vurdere nye lægemidler sker inden for de politiske rammer af Folketingets syv overordnede principper for prioritering af sygehuslægemidler samt de to principper om forsigtighed og alvorlighed, som Medicinrådet i særlige tilfælde kan inddrage. Folketingets syv principper og en beskrivelse af, hvordan Medicinrådet anvender alvorlighedsprincippet, findes på Medicinrådets hjemmeside: www.medicinraadet.dk.

Lægemidler med sparsomme data

Alle ansøgninger skal følge denne metodevejledning. I ansøgninger, hvor der er begrænset data, hvilket kan være tilfældet i forbindelse med lægemidler til sjældne sygdomme, skal virksomheden præsentere den kliniske evidens som for andre lægemidler. Den sundhedsøkonomiske analyse kan i højere grad inkludere kliniske ekspertvurderinger, når der er sparsomt data tilgængeligt. I disse tilfælde vurderer Rådet, fagudvalget og sekretariatet rimeligheden af at benytte ekspertvurderingen og plausibiliteten af de konkrete antagelser, som indgår i ansøgningen.

Der kan være tilfælde, hvor det ikke er muligt eller fornuftigt at udføre en cost-utility analyse på baggrund af det sparsomme datagrundlag. I disse tilfælde skal virksomheden i stedet præsentere det tilgængelige effekt-, sikkerheds- og omkostningsdata og på baggrund af dette begrunde, hvorfor en cost-utility analyse ikke er mulig (se også 6.2.1).

I sager, hvor der ikke kan udføres en cost-utility analyse, vil Rådet blive præsenteret for det tilgængelige datagrundlag. Data vedrørende det nye lægemiddels effekt, sikkerhed og omkostninger vil blive vurderet, som beskrevet under de relevante afsnit i metodevejledningen. Rådet træffer dermed dets beslutning om anbefaling på denne baggrund. Lægemidler med sparsomme data kan ligesom andre lægemidler anbefales, hvis Rådet i den konkrete sag vurderer, at den formodede effekt står i et rimeligt forhold til omkostningerne, og at de usikkerheder, der er i datagrundlaget i den konkrete sag, kan accepteres.

Processen for vurdering af lægemidler med sparsomt datagrundlag følger processen beskrevet i Medicinrådets procesvejledning for vurdering af nye lægemidler.

Metodevejledningens opbygning

Metodevejledningen indeholder en beskrivelse af, hvad en ansøgning til Medicinrådet skal indeholde og kravspecifikationer til virksomhedens analyser.

For at Medicinrådet kan vurdere, hvorvidt det nye lægemiddel har en bedre effekt og/eller sikkerhed end den nuværende behandling, er det nødvendigt at kende sygdommen, patientpopulationen, lægemidlet og den nuværende danske kliniske praksis. I afsnit 2 er det beskrevet, hvordan virksomheden skal behandle disse emner.

Afsnit 3 beskriver, hvordan virksomheden skal udføre de forskellige nødvendige litteratursøgninger for at sikre systematik og transparens.

Afsnit 4 beskriver kravene til virksomhedens præsentation af de studier, som virksomheden anvender til at dokumentere effekt og sikkerhed for det nye lægemiddel og komparator(er). Afsnit 5 beskriver principperne for statistisk sammenligning, som virksomheden skal benytte til at dokumentere relevante effektforskelle.

De grundlæggende krav til den sundhedsøkonomiske analyse er beskrevet i afsnit 6.

Afsnit 7 og 8 beskriver, hvordan virksomheden skal opgøre sundhedseffekter og omkostninger, mens afsnit 9 beskriver, hvordan virksomheden skal håndtere usikkerhed i de sundhedsøkonomiske analyser.

Afsnit 10 beskriver, hvordan virksomheden skal udføre og præsentere budgetkonsekvensanalysen.

Brug af eksperter

Når der i vejledningen refereres til brug af ekspertkilder, skal virksomheden anvende andre eksperter end medlemmer i Medicinrådets fagudvalg. Det foretrækkes generelt, at virksomheden benytter internationale data og/eller danske ekspertkilder som referencer, hvis der ikke foreligger danske data.

Eksperter anvendt som rådgivere af den ansøgende virksomhed kan ikke efterfølgende indgå i fagudvalgets behandling af en ansøgning vedrørende det pågældende lægemiddel.

1. Resumé af ansøgningen

Virksomheden skal indlede ansøgningen med et resumé heraf, herunder beskrive, hvilken indikation der er omfattet af ansøgningen, den relevante patientpopulation, det nye lægemiddel, det eller de lægemidler, som det nye lægemiddel er sammenlignet med (komparator(er)) og de vigtigste effektmål i de kliniske studier. Virksomheden skal også beskrive, hvilken sundhedsøkonomisk analysemetode der er anvendt i ansøgningen.

2. Beskrivelse af lægemidlet og det terapeutiske område

2.1 Sygdommen og nuværende standardbehandling i Danmark

Virksomheden skal i ansøgningen beskrive:

- Sygdommens patofysiologi samt kliniske præsentation.
- Sygdommens prævalens og incidens i Danmark samt udviklingen inden for de seneste fem år. For små patientgrupper skal virksomheden også beskrive det globale sygdomsbillede med prævalens og incidens.
- Eksisterende standardbehandling i Danmark med referencer. Hvis der ikke foreligger danske retningslinjer, kan virksomheden benytte internationale retningslinjer og/eller danske ekspertkilder.
- Prognosen med nuværende behandlingsmuligheder. Virksomheden skal også beskrive prognosen, hvis der ikke eksisterer et behandlingstilbud.

2.2 Det nye lægemiddel

Virksomheden skal i ansøgningen beskrive det nye lægemiddel (interventionen), herunder:

- Virkningsmekanisme
- Farmakoterapeutisk klasse (ATC-kode)
- Administrationsform
- Dosering
- Behandlingsregime, herunder om behandling med lægemidlet indebærer kombinationsbehandling eller præmedicinering
- Emballagetype, pakningsstørrelser, holdbarhed, styrker og eventuel beskrivelse af device
- Lægemiddelhåndteringsmæssige forhold, som kan have betydning for bekvemmelighed
- Monitorering (for eksempel behov for blodprøver, måling af biomarkører, scanning)
- Hvilken plads det forventes, at det nye lægemiddel vil få i forhold til eksisterende dansk praksis (dansk behandlingsalgoritme), herunder om det nye lægemiddel kan erstatte eksisterende behandlinger, eller om det nye lægemiddel forventes at udgøre en ny behandlingslinje i tillæg til de eksisterende behandlinger.

2.3 Patientpopulationen

Virksomheden skal beskrive, hvilke patienter, de forventer, vil være kandidater til behandling med det nye lægemiddel, herunder antal og patientkarakteristika som for eksempel aldersfordeling (gennemsnit, median), kønsfordeling og relevante sygdomsspecifikke oplysninger. Det vil afhænge af sygdomsområdet, hvilke informationer der er relevante. Virksomheden skal angive referencer for alle tal og beskrivelser, for eksempel til registre og kliniske databaser. Som udgangspunkt foretrækker Medicinrådet data fra danske

kilder. Det er ikke tilstrækkeligt at basere oplysningerne på patientgruppen i de kliniske studier, der ligger til grund for lægemidlets godkendelse.

Hvis der foreligger et klinisk og/eller lægemiddelfagligt rationale for, at specifikke subgrupper af patienter vil respondere forskelligt på lægemidlet, skal virksomheden beskrive og begrunde dette. Virksomheden skal også beskrive relevante diagnostiske tests og undersøgelser, som skal bruges til patientselektion.

Hvis det nye lægemiddel doseres i forhold til legemsvægt eller overfladeareal, skal virksomheden angive gennemsnitlig legemsvægt eller overfladeareal for den pågældende patientgruppe med reference. Hvis patientgruppen ikke afviger fra den generelle befolkning, eller der ikke er dokumentation for patientgruppens gennemsnitlige legemsvægt eller overfladeareal, kan virksomheden anvende gennemsnitsestimater fra den seneste tilgængelige Nationale Sundhedsprofil.

2.4 Valg af komparator

Komparator er det eller de behandlingsalternativer, som det nye lægemiddel skal sammenlignes med. Valget af komparator skal altid være de(t) lægemiddel/lægemidler eller anden behandling (herunder forebyggende og palliative behandlinger), som i dansk klinisk praksis udgør de reelle alternativer og gældende standardbehandling. Information om, hvad der udgør gældende standardbehandling i dansk klinisk praksis, kan være beskrevet i vejledninger fra Medicinrådet, de medicinske selskaber, behandlende afdelinger eller i andre kilder. Hvis der ikke er et eksisterende behandlingsalternativ for sygdommen, vil komparator være placebo eller ingen behandling. Virksomhedens valg af komparator vil altid blive vurderet af fagudvalget.

Hvis de tilgængelige studier af det nye lægemiddels effekt og sikkerhed ikke er udført med en relevant komparator i dansk kontekst, skal virksomheden udføre en indirekte sammenligning. Se afsnit 5 for uddybende beskrivelse af indirekte sammenligninger.

I nogle tilfælde kan det være relevant at sammenligne forskellige behandlingssekvenser. Det vil sige, at det ikke kun er det nye lægemiddel og komparator, der adskiller sig fra hinanden i det samlede behandlingsforløb, men at indførslen af det nye lægemiddel medfører ændringer i de øvrige behandlingslinjer i et samlet behandlingsforløb. Virksomheden skal i sådanne tilfælde beskrive behandlingssekvenserne detaljeret. Se også afsnit 6.6.

Ansøgningen skal som udgangspunkt indeholde alle relevante komparatorer. Hvis virksomheden fravælger at sammenligne med en eller flere relevante komparatorer, skal virksomheden beskrive og begrunde dette.

For alle komparatorer skal der angives samme informationer som for det nye lægemiddel beskrevet i afsnit 2.2.

2.4.1 Flere komparatorer

I situationer, hvor der er flere reelle behandlingsalternativer, der i dansk klinisk praksis er gældende standardbehandlinger, skal virksomheden som udgangspunkt medtage disse som komparatorer i ansøgningen.

Virksomheden skal altid medtage hver komparator enkeltvis. Det betyder, at virksomheden ikke må kombinere data for to eller flere behandlingsalternativer og rapportere det som for eksempel gennemsnitseffekt eller gennemsnitsomkostninger i den sundhedsøkonomiske analyse.

I sager, hvor den patientgruppe, der sammenlignes med, kan have modtaget et af flere behandlingsalternativer f.eks. ”investigator’s choice”, vil det ikke altid være muligt eller hensigtsmæssigt at opgøre behandlingsalternativerne enkeltvis. Virksomheden skal beskrive og begrunde, hvis sådanne behandlingsalternativer er anvendt som enkeltvis komparatorer.

2.4.2 Hvis komparator ikke tidligere er vurderet af Medicinrådet

Hvis komparator(er) tidligere er vurderet af Medicinrådet og anbefalet som standardbehandling til indikationen, vil en analyse mod denne/disse komparator(er) være tilstrækkelig.

Hvis komparator *ikke* i forvejen er vurderet og anbefalet af Medicinrådet, i en proces for vurdering af nye lægemidler og indikationsudvidelser, vil en analyse, hvor det nye lægemiddel sammenlignes med denne komparator, som udgangspunkt ikke være tilstrækkelig. Dette gælder blandt andet, når komparator er lægemidler, som er taget i brug før Medicinrådets oprettelse pr. 1. januar 2017. I tilfælde, hvor komparator ikke tidligere er vurderet af Medicinrådet, er det nødvendigt med en analyse mod for eksempel placebo for at give Medicinrådet det bedst mulige beslutningsgrundlag. Der kan være tilfælde, hvor forholdet mellem pris og effekt for komparator i sig selv ikke er rimeligt. I sådanne tilfælde vil et nyt lægemiddel kunne fremstå uforholdsmæssigt omkostningseffektivt i sammenligningen med komparator. En sammenligning af det nye lægemiddel alene mod komparator vil således ikke give et retvisende indtryk af det nye lægemiddels omkostningseffektivitet. I disse tilfælde skal virksomheden udføre en sundhedsøkonomisk analyse mod begge komparatorer: Én analyse med den komparator, som afspejler eksisterende dansk klinisk praksis, og én analyse med en komparator, der med rimelighed kan antages at være omkostningseffektiv. Dette kan for eksempel være nulalternativet (placebo).

I nogle sager, hvor komparator kan anses som en etableret dansk behandlingspraksis over en lang periode, hvor komparator har en dokumenteret effekt i patientpopulationen, som er relevant for vurderingen i Medicinrådet, og hvor omkostningerne forbundet med denne komparator er lave, kan Medicinrådet acceptere, at virksomheden ikke foretager en supplerende analyse med en anden komparator, som beskrevet ovenover. Virksomheden kan drøfte sådanne sager med Medicinrådets sekretariat for at få rådgivning inden ansøgning.

3. Litteratursøgninger og -udvælgelse

Virksomheden skal søge efter litteratur i henhold til internationale principper, hvilket er kendetegnet ved en systematisk og transparent fremgangsmåde til at formulere fokuserede spørgsmål med definition af PICO¹, søge efter litteratur, vurdere, sammenfatte og præsentere den fundne litteratur. Formålet med litteratursøgningerne er at sikre systematik og transparens i forhold til identifikation af de datakilder, virksomheden benytter i ansøgningen.

Medicinrådet skelner i dette afsnit mellem krav til litteratursøgninger vedrørende klinisk effekt og sikkerhed og krav til litteratursøgninger vedrørende de øvrige data, der også indgår i den sundhedsøkonomiske analyse. Virksomheden skal altid udføre en systematisk litteratursøgning i forbindelse med identifikation af dokumentation for klinisk effekt og sikkerhed. Dette er som udgangspunkt ligeledes tilfældet i identifikationen af de øvrige data til den sundhedsøkonomiske analyse. Der vil dog være tilfælde, hvor en litteratursøgning ikke vil bidrage med yderligere relevant information og derfor kan undlades. Dette kan for eksempel være i forbindelse med brug af omkostningsestimater, der fremgår af Medicinrådets katalog for enhedsomkostninger (se afsnit 8.1).

¹ Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen (populationen), det lægemiddel Medicinrådet undersøger (interventionen), det eller de lægemidler Medicinrådet sammenligner med (komparator(er)) og effektmålene (outcomes). Dette er forkortet PICO (Population, Intervention, Comparison and Outcomes).

For alle typer af data, der er benyttet i ansøgningen, skal virksomheden beskrive, hvordan data er identificeret i en sådan grad, at reproduktion er mulig.

3.1 Dokumentation for klinisk effekt og sikkerhed for intervention og komparator(er)

Virksomheden skal som udgangspunkt udføre en systematisk og transparent litteratursøgning efter dokumentation for effekt og sikkerhed for både intervention og komparator(er). Det omfatter at søgestrengene og proces for udvælgelse af litteratur skal dokumenteres tilstrækkeligt til at muliggøre reproduktion.

Hvis der foreligger et eller flere studier, som direkte har sammenlignet det nye lægemiddel med den/de relevante komparator(er), kan Medicinrådet dog acceptere, at virksomheden ikke foretager en systematisk søgning efter dokumentation for effekt og sikkerhed for den pågældende sammenligning. I så fald skal virksomheden begrunde i ansøgningen, hvorfor en litteratursøgning ikke forventes at tilvejebringe yderligere relevant dokumentation for effekt og sikkerhed for både intervention og komparator.

3.1.1 Dokumentation af litteratursøgning og -udvælgelse

Virksomhedens dokumentation for litteratursøgningen skal altid indeholde:

- Formulering af fokuserede spørgsmål med tilhørende PICO.
- Søgestrategi med søgestrengene (kombination af søgetermer). Søgestrengene skal som minimum inkludere det generiske navn og handelsnavnet for både lægemidlet og dets komparator(er), som kombineres med termer for indikationen. Indikationen skal være så specifik som muligt, dog således at risikoen for ikke at identificere relevante studier minimeres. Virksomheden skal både anvende indekserede termer (for eksempel Medical Subject Headings og Supplementary Concepts) og fritekstsøgning indeholdende alternative stavemåder og navne. Virksomheden skal dokumentere de anvendte søgetermer, og hvordan de er blevet kombineret, separat for hver database.
- En a priori specificering af in- og eksklusionskriterier samt begrundelserne for disse kriterier.
- Liste over databaser, som søgningerne er foretaget i (se minimumskrav vedr. databaser nedenfor).
- Beskrivelse af proces for identifikation og udvælgelse af studier, herunder hvorvidt en eller flere uafhængige reviewere var involveret, og hvordan uenigheder blev håndteret. Ved screening af referencer skal virksomheden ekskludere først på titel- og abstractniveau, dernæst ved gennemlæsning af fuldtekstartikler. Artikler, der er ekskluderet ved fuldtekstlæsning, skal fremgå af en liste, hvor eksklusionen er begrundet kort. Virksomheden skal rapportere den samlede udvælgelsesproces ved brug af et flowdiagram som beskrevet i PRISMA-Statement (<http://prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram.aspx>).
- De referencer, der er identificeret ved databasesøgningerne, skal virksomheden screene for overensstemmelse med de(t) relevante spørgsmål (PICO ved kliniske spørgsmål) samt kriterier for studie- og publikationstype(r).
- En begrundelse af den valgte tidsperiode for søgningerne (startdato for søgning). Litteratursøgningen skal være foretaget inden for det seneste år før ansøgning. Det skal fremgå tydeligt, hvornår litteratursøgningen er foretaget. Sekretariatet kan bede virksomheden om at foretage en opdateret søgning, hvis sekretariatet vurderer, at litteratursøgningen er forældet.
- Diskussion af styrker og svagheder ved den gennemførte litteratursøgning og -udvælgelse.

Virksomheden skal som minimum udføre litteratursøgningen vedrørende effekt og sikkerhed i følgende databaser:

- MEDLINE (via PubMed eller databaseudbyder som f.eks. Ovid eller Proquest).
- CENTRAL (via Cochrane Library eller databaseudbyderen Ovid) eller EMBASE (via databaseudbyder som for eksempel Ovid, Proquest, eller på www.embase.com).

Derudover skal virksomheden udarbejde en liste over igangværende studier og søge i Clinicaltrials.gov og EU Clinical Trials Register efter studier med intervention og komparator på den ønskede patientpopulation, som er aktive eller endnu ikke publiceret.

3.1.2 Anvendelse af upublicerede data for effekt og sikkerhed

Dokumentation for klinisk effekt og sikkerhed skal i udgangspunktet stamme fra fuldttekstartikler publiceret i videnskabelige, fagfællebedømte tidsskrifter, European Public Assessment Reports (EPAR) udarbejdet af European Medicines Agency (EMA), rapporter fra Food and Drug Administration (FDA) eller rapporter fra HTA-agenturer.

Virksomheden kan i særlige tilfælde vælge også at inddrage data fra andre kilder end de ovenstående, herunder upublicerede data, hvis det er relevant, fagligt forsvarligt og data kan styrke evidensgrundlaget markant. Dette kan for eksempel dreje sig om data med længere opfølgningstid eller data opgjort på en anden måde, end det der foreligger i det publicerede materiale. Hvis virksomheden benytter upublicerede data, skal der altid være en klar beskrivelse af de anvendte metoder, så det er muligt for Medicinrådet at evaluere relevans og pålidelighed af data.

Hvis virksomheden forventer, at ansøgningen vil indeholde upublicerede data af afgørende betydning for vurderingen, bør virksomheden informere sekretariatet om dette tidligst muligt.

Se uddybende beskrivelse i Medicinrådets kriteriepapir angående anvendelse af upublicerede data [1].

3.1.3 European public assessment reports (EPAR)

Virksomheden skal altid konsultere EPAR for både det nye lægemiddel og dets komparator(er).

Virksomheden skal beskrive og begrunde eventuelle betydende uoverensstemmelser mellem EPAR og de indsendte data.

Medicinrådet opfordrer virksomheden til at indsende EPAR (evt. i en foreløbig version (draft)) tidligst muligt.

3.2 Andre datakilder til den sundhedsøkonomiske analyse

Ud over effekt- og sikkerhedsdata skal virksomheden typisk benytte en række andre data i den sundhedsøkonomiske analyse. Disse data omfatter blandt andet nytteværdier (*health state utility values*, HSUV) til beregning af kvalitetsjusterede leveår (QALY), omkostningsdata og andre informationer vedrørende antagelser til opbygning af den sundhedsøkonomiske model.

I de fleste ansøgninger vil det være relevant at udføre en eller flere litteratursøgninger efter disse data til den sundhedsøkonomiske analyse. Det er dog sjældent muligt at identificere alle input gennem en litteratursøgning. Som supplement til traditionelle litteratursøgninger vil det ofte være nødvendigt at benytte andre kilder. Det kan blandt andet inkludere gennemgang af referencelister, ekspertvurderinger samt ikke-litteraturbaserede metoder til at estimere omkostninger. Vælger virksomheden at basere dele af den sundhedsøkonomiske model på data, som ikke er fremkommet ved en systematisk søgning, skal virksomheden beskrive rationalet herfor.

Virksomheden skal beskrive processen for identifikation og udvælgelse transparent, så det klart fremgår, hvordan data er identificeret. Dette betyder, at virksomheden altid skal indsende en udførlig beskrivelse af dokumentationen for alle data i modellen, herunder hvordan informationen er fremskaffet.

Som for effekt- og sikkerhedsdata skal det fremgå tydeligt, hvornår litteratursøgningen er foretaget. Sekretariatet kan bede om en opdateret søgning, hvis litteratursøgningen vurderes at være forældet. Litteratursøgninger, der er udført mere end et år før ansøgning, accepteres som udgangspunkt ikke.

Se NICE DSU Technical Support Document 9 [2] samt Papaioannou [3] for yderligere information om litteraturbaserede nytteværdier. Se også afsnit 7.1.2 vedrørende litteraturbaserede nytteværdier for yderligere information.

3.2.1 Anvendelse af upublicerede data til den sundhedsøkonomiske analyse

Kliniske effekt- og sikkerhedsestimater, som virksomheden anvender i den sundhedsøkonomiske analyse, skal i udgangspunktet altid være baseret på systematisk fremsøgt litteratur som beskrevet i afsnit 3.1.2. For øvrige data, som virksomheden benytter i den sundhedsøkonomiske analyse, accepterer Medicinrådet upublicerede kilder i det omfang, at det bidrager til en sundhedsøkonomisk analyse, der afspejler konteksten for ansøgningen bedre, end hvis der udelukkende var anvendt publicerede data. Dette kan for eksempel være i forbindelse med omkostningsestimater, ekstrapolering og mapping. Hvis virksomheden benytter upublicerede data, skal der altid være en klar beskrivelse af de anvendte metoder, så det er muligt for Medicinrådet at evaluere relevans og pålidelighed af data.

4. Præsentation af effekt- og sikkerhedsstudier

4.1. Præsentation af effektstudier

Dette afsnit omhandler præsentation af studier, som er anvendt til dokumentation af effekt og sikkerhed for intervention og komparatorer. For øvrige studier anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse, se afsnit 6-8.

Virksomheden skal præsentere al relevant information om de inkluderede studier i ansøgningen, herunder:

- Studiedesign
- Intervention og komparator
- Opfølgningstid (follow-up)
- Antal randomiserede patienter
- In- og eksklusionskriterier for patienter
- Effektmål i studiet (primære, sekundære og eksploratoriske) inklusive deres definition, dokumentation for validitet samt klinisk relevans
- Baselinekarakteristika for inkluderede patienter fordelt på behandlingsarme
- Relevante subgrupper, og hvorvidt de var prædefinerede i studiet
- Andre relevante informationer.

For hvert inkluderet studie skal virksomheden diskutere den interne og eksterne validitet. Virksomheden skal beskrive de vigtigste prognostiske faktorer og effektmodificerende variable, som kan påvirke effekten af behandlingerne på individniveau. Det bør så vidt muligt ske gennem et litteraturreview, men kan også være baseret på udtalelser fra kliniske eksperter, hvis litteraturen på det pågældende sygdomsområde er begrænset.

En fuld liste over alle primære, sekundære og eksplorative effektmål, der er undersøgt i studiet, uanset om der er publiceret resultater for disse, skal fremgå af ansøgningen.

Virksomheden skal præsentere resultater for primære effektmål samt de sekundære og eksplorative effektmål fra hvert studie, som virksomheden vurderer relevante. For hvert af disse effektmål skal definitionen fremgå, og den kliniske relevans skal være beskrevet og begrundet. For effektmål, som er opgjort i absolut risikoreduktion, bør eksperimentel- og kontrolhændelsesraterne være præsenteret sammen med effektestimatet. Alle effektestimater skal være ledsaget af et usikkerhedssestimat, når muligt, samt en beskrivelse af anvendt analysemetode. For sammensatte (komposite) effektmål bør hændelsesrater for individuelle hændelser være angivet for alle eksperimentel- og kontrolgrupper, når muligt. Andelen af patienter, der er frafaldet i studierne (*discontinuations*) samt årsager til frafald, bør være angivet for hver studiegruppe.

Virksomheden skal beskrive alle relevante effekt- og sikkerhedsstudier, uanset om de er anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse eller ej. For alle studier skal virksomheden angive, hvilke resultater der er anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse. Virksomheden kan også inkludere resultater for effektmål, som ikke er anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse, i ansøgningen. Virksomheden skal i så fald begrunde, hvorfor effektmålet ikke er anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse, og hvordan effektmålet bidrager med relevant supplerende information. For alle intermediære effektmål, herunder surrogatmål, skal virksomheden beskrive dokumentation for sammenhæng mellem det direkte effektmål og det intermediære effektmål og dokumentere det med kildehenvisning.

4.2 Præsentation af sikkerhedsdata

Ansøgningen skal indeholde sikkerhedsdata fra de samme studier og rapporter, som er anvendt til dokumentation af effekter for både intervention og komparator(er). I tilfælde, hvor der foreligger data fra en sikkerhedspopulation, som er væsentlig større end den, der indgår i studierne af klinisk effekt, bør dette data dog blive anvendt i stedet. Som udgangspunkt skal nedenstående sikkerhedsdata fremgå af ansøgningen:

- Andelen af patienter med mindst én uønsket hændelse uanset årsag (adverse events [all cause/regardless of attribution])
- Andelen af patienter med mindst én alvorlig uønsket hændelse uanset årsag (serious adverse event²). For lægemidler til kræftbehandling skal andelen af patienter med mindst én CTCAE-grad 3-4 hændelse opgøres (CTCAE v. 5.0 fortrækkes)
- Andelen af patienter med mindst én bivirkning (adverse reaction)
- Andelen af patienter, der ophører med behandlingen uanset årsag
- Andelen af patienter, der ophører med behandlingen grundet uønskede hændelser/bivirkninger.

Det skal for alle sikkerhedsdata angives, hvordan disse er defineret.

I tilfælde, hvor en eller flere af ovenstående opgørelser af sikkerhedsdata ikke er tilgængeligt for interventionen og/eller komparator, skal virksomheden i stedet indsende data, som i videst muligt omfang svarer til ovenstående.

4.3 Pårørende

Pårørende kan have stor betydning for patienters sygdomsforløb, ligesom de selv kan være påvirket af sygdomsforløbet. I ansøgningen skal virksomheden beskrive og dokumentere, hvis den nye behandling medfører ændringer for pårørende, f.eks. pårørendes livskvalitet målt i studier.

Effekter af behandlingen for pårørende skal ikke inkluderes i den sundhedsøkonomiske analyse men vil indgå i det samlede beslutningsgrundlag. Ændringer i pårørendes livskvalitet som følge af den nye

² Et serious adverse event er en hændelse eller en bivirkning, som uanset dosis resulterer i død, er livstruende, medfører hospitalsindlæggelse eller forlængelse af hospitalsophold, resulterer i betydelig eller vedvarende invaliditet eller uarbejdsdygtighed eller fører til en medfødt anomali eller misdannelse (der henvises til ICH's [komplette definition](#)).

behandling skal beskrives og dokumenteres på samme måde som øvrige effektmål, der ikke indgår i den sundhedsøkonomiske analyse.

Omkostninger for pårørende relateret til patientens behandlingsforløb skal indgå i den sundhedsøkonomiske analyse, som beskrevet i afsnit 8.1.3.

5. Dokumentation af effektforskelle mellem intervention og komparator(er)

Medicinrådet foretrækker, at effektforskelle mellem intervention og komparator er belyst gennem et eller flere studier, der direkte sammenligner de to (*head-to-head*), og hvor opfølgningstiden er tilstrækkelig til at belyse alle relevante effektforskelle. Når det er nødvendigt at anvende indirekte sammenligninger, ekstrapolering eller *real-world data* til at estimere effektforskelle, skal estimerne anvendes med passende varsomhed.

5.1 Direkte sammenligninger og metaanalyser

Hvis interventionen er sammenlignet direkte med en eller flere relevante komparatorer i et eller flere randomiserede forsøg, skal virksomheden basere ansøgningen på dette eller disse studier.

Hvis der er mere end ét *head-to-head* studie, skal virksomheden aggregere resultaterne ved en metaanalyse, når forudsætningerne for en sådan analyse er opfyldt. Virksomheden skal i ansøgningen redegøre for, at studierne er tilstrækkeligt sammenlignelige til at indgå i en metaanalyse.

Det kan være relevant, at virksomheden supplerer med en indirekte analyse, hvis den direkte sammenligning er indirekte i forhold til den danske population og kontekst, og det samtidig er muligt at udføre en indirekte analyse, som bedre afspejler danske forhold.

5.2 Indirekte sammenligninger

Hvis der ikke er data fra en direkte sammenligning af interventionen og de relevante komparatorer, skal virksomheden udføre indirekte sammenligninger, hvor det er muligt. Dette inkluderer parvise justerede indirekte sammenligninger, netværksmetaanalyser (NMA) eller andre validerede metoder. I alle tilfælde gælder det, at virksomheden skal anvende passende, transparente og validerede statistiske metoder. Virksomheden skal beskrive og diskutere antagelser og betingelser, som den anvendte metode er baseret på. Ved brug af netværksmetaanalyser anbefaler Medicinrådet, at det analyserede netværk bliver begrænset til de behandlingsalternativer (aktive såvel som eventuelt placebo, 'best supportive care' eller 'standard of care'), som er nødvendige for at belyse sammenligningen mellem det nye lægemiddel og de(n) valgte komparator(er).

5.3 Andre statistiske metoder

I tilfælde, hvor der ikke eksisterer et sammenhængende netværk af studier, som binder intervention og relevante komparatorer sammen, skal virksomheden basere dokumentationen af relativ effekt på en sammenligning af effekter fra enarmede kliniske studier eller enkelte arme fra studier. Virksomheden skal anvende statistiske metoder, som forbedrer muligheden for at sammenligne de relative effekter frem for ujusterede indirekte sammenligninger (naive sammenligninger), hvis det er muligt at justere for alle relevante parametre. Hvis virksomheden har adgang til individuelle patientdata for minimum ét af studierne, kan metoder, som for eksempel en matchet justeret indirekte sammenligning (MAIC) eller simuleret behandlingssammenligning (simulated treatment comparison, STC), anvendes. Dette forudsætter, at de

relevante betingelser for en sådan analyse er opfyldt. Virksomheden skal beskrive de anvendte metoder og diskutere styrker og svagheder ved analyserne.

5.4 Brug af Real-World Data (RWD)

Med RWD menes blandt andet data fra kohortestudier, fase IV-studier og registerdata. RWD er ikke-randomiserede studier og observationsdata fra klinisk praksis. Data fra randomiserede kontrollerede studier er den foretrukne kilde til effektdata.

Hvis virksomheden bruger RWD til at belyse effekt og sikkerhed af en historisk kontrol, skal ansøgningen indeholde en detaljeret diskussion af kilde kvaliteten, studiedesign inklusive definition af effektmål, in- og eksklusionskriterier, tidspunkt for dataindsamling, patientkarakteristika og statistiske metoder, for eksempel hvordan manglende data er håndteret og blevet justeret for. Virksomheden skal præsentere ligheder og forskelle mellem studiet, der ligger til grund for det nye lægemiddels godkendelse og RWD, som anvendes for den historiske kontrol. En diskussion af, hvor repræsentativt RWD er for populationen, skal også fremgå.

5.5 Præsentation af resultater fra den sammenlignende analyse

Virksomheden skal i detaljer beskrive den statistiske metode, der er anvendt for at gennemføre den sammenlignende analyse (på tværs af studier), inklusive eventuelle antagelser, som ikke implicit følger af den valgte metode. Hvis virksomheden ikke udfører en formel statistisk analyse på tværs af studier, men foretager sammenligningen narrativt, skal virksomheden redegøre for de forskelle mellem studier, som kontraindikerer en formel statistisk analyse.

For alle effektestimater skal virksomheden diskutere den interne og eksterne validitet, herunder betydning af eventuelle prognostiske og effektmodificerende variable.

5.6 Vurdering af evidensens kvalitet

Kvaliteten af den samlede evidens for effekt og sikkerhed af det nye lægemiddel samt komparatorer vil blive vurderet af Medicinrådet i forbindelse med udarbejdelse af vurderingsrapporten. Evidensens kvalitet vurderes for de fem domæner, som indgår i GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, <https://gradeworkinggroup.org>). Disse omfatter:

- Risiko for bias
- Inkonsistens
- Upræcist estimat (imprecision)
- Indirekte evidens (indirectness)
- Publikationsbias.

Domænerne benyttes i denne forbindelse til at sikre en systematisk tilgang til beskrivelse og vurdering af evidensens kvalitet i Medicinrådets vurderingsrapport. Elementer af GRADE, som ikke omhandler evaluering af evidensens kvalitet, anvendes ikke direkte i Medicinrådets vurdering af nye lægemidler og indikationsudvidelser.

6. Sundhedsøkonomisk analyse

6.1 Standardanalyse

Standardanalysen beskriver de metodiske kravspecifikationer til den sundhedsøkonomiske analyse. De sundhedsøkonomiske analyser skal som udgangspunkt følge standardanalysen. Formålet med at have en standardanalyse er at sikre en ensartet metodisk tilgang.

Der vil være tilfælde, hvor der er grund til at afvige fra standardanalysen. I afsnit 6-9 bliver de metodiske krav uddybet, og der er givet eksempler på mulige undtagelser fra standardanalysen.

Tabel 1: Standardanalyse

Element i den sundhedsøkonomiske analyse	Standardanalyse	Afsnit
Analysemetode	Cost-utility analyse.	6.2
Komparator	Den eller de behandlinger, som udgør eksisterende behandlingsmuligheder i dansk klinisk praksis.	2.4
Analyseperspektiv	Et begrænset samfundsperspektiv.	6.7
Tidshorisont	Tidshorisonten for analyserne skal være så lang, at alle væsentlige forskelle i sundhedsmæssige gevinster og omkostninger mellem alternativerne er inkluderet.	6.8
Diskontering	Den til enhver tid gældende diskonteringsrente fra Finansministeriet skal benyttes for både sundhedseffekter og omkostninger.	6.9
Måling af sundhedseffekter	Sundhedseffekter udtrykt ved kvalitetsjusterede leveår (QALY). EQ-5D-5L er det foretrukne instrument til måling af livskvalitet.	7.1
Metode til at vægte sundhedseffekt	Danske populationsbaserede præferencevægte.	7.2
Metoder til at håndtere usikkerhed	Probabilistisk følsomhedsanalyse samt relevante deterministiske følsomhedsanalyser.	9

6.2 Analysemetode

Den sundhedsøkonomiske analyse udgøres af en cost-utility analyse, hvor resultatet af analysen er udtrykt ved en inkrementel omkostningseffektivitets-ratio (ICER):

$$ICER = \frac{\Delta \text{Omkostninger}}{\Delta \text{QALY}} = \frac{\text{Omkostninger}_{\text{Nyt lægemiddel}} - \text{Omkostninger}_{\text{Komparator}}}{\text{QALY}_{\text{Nyt lægemiddel}} - \text{QALY}_{\text{Komparator}}}$$

I tilfælde, hvor virksomheden vurderer, at det nye lægemiddel har en sundhedseffekt, der er ligeværdig med den aktuelle komparator, kan virksomheden i stedet for en cost-utility analyse gennemføre en omkostningsminimeringsanalyse.

6.2.1 Lægemidler med sparsomme data

Der kan være tilfælde, hvor data er for sparsomt til, at der kan udføres en cost-utility analyse. Det kan for eksempel være i forbindelse med nogle lægemidler til sjældne sygdomme.

I tilfælde, hvor virksomheden vurderer, at det ikke er muligt at udføre en cost-utility analyse, skal virksomheden præsentere det tilgængelige data vedrørende effekt, sikkerhed og omkostninger. På baggrund af det indsendte data skal virksomheden desuden begrunde, hvorfor en cost-utility analyse ikke er mulig.

I de tilfælde, hvor en ansøgning ikke omfatter en cost-utility analyse, vil det tilgængelige data vedrørende det nye lægemiddels effekt, sikkerhed og omkostninger blive vurderet, som beskrevet under de relevante afsnit i

metodevejledningen. Fagudvalg og sekretariat vurderer data og virksomhedens rationale for ikke at udføre en cost-utility analyse.

6.3 Komparator

Valg af komparator er beskrevet i afsnit 2.4.

6.4 Sundhedsøkonomisk model

I langt de fleste ansøgninger er det nødvendigt at benytte en sundhedsøkonomisk model til at udarbejde den sundhedsøkonomiske analyse. Sundhedsøkonomiske modeller muliggør syntese af relevant evidens fra flere kilder til at estimere omkostningseffektivitet.

Virksomheden skal udarbejde modeller i Excel. Modellen skal være intuitiv og nem at forstå, dette kan understøttes med en teknisk beskrivelse af modellen. Modellen må ikke være låst eller på nogen måde have skjulte elementer. Alle input i modellen skal være fuldt manipulerbare, og ved ændringer skal modellen automatisk opdatere alle resultater, følsomhedsanalyser etc.

Virksomheden kan benytte internationale modeller, hvis de bliver tilpasset dansk kontekst i forhold til blandt andet klinisk praksis, patientkarakteristika, sundhedseffekter, omkostninger og diskontering. Det skal i sådanne tilfælde være dokumenteret, hvordan modellen er tilpasset danske forhold, og hvilke kilder der er benyttet. Virksomheden skal fjerne alt indhold, der ikke er relevant for ansøgningen til Medicinrådet.

6.4.1 Modelspecifikationer

Virksomheden skal altid begrunde valget af model og modellens struktur. Modellen skal bedst muligt afspejle sygdommens forløb og dansk klinisk praksis.

Det er ikke muligt at opstille en udtømmende liste som specificerer, hvad der kendetegner en model af høj kvalitet, da dette vil afhænge af den specifikke kontekst for lægemidlet. Medicinrådet henviser i stedet til Briggs [4], Drummond [5] og Caro [6] for god praksis inden for sundhedsøkonomisk modellering.

Ansøgningen skal indeholde beskrivelser og begrundelser for alle valg og antagelser, som modellen bygger på samt alle metoder for udvælgelse af datainput og metoder brugt til at estimere input. Virksomheden skal præsentere alle parametre i modellen overskueligt med kildehenvisninger. Effektestimater skal altid være baseret på systematiske litteraturgennemgange og analyser, som beskrevet i afsnit 3-5. Når det er relevant, skal virksomheden beskrive og begrunde cykluslængden (cycle length), og hvorvidt half-cycle korrektion er benyttet. Den sundhedsøkonomiske analyse skal både rapportere deterministiske og probabilitiske resultater. Virksomheden skal derfor redegøre for rationale bag hvilke sandsynlighedsfordelinger, hvert modelinput er tildelt.

Hvis der kun er surrogatmål tilgængeligt i de primære studier, skal virksomheden tydeligt beskrive, hvordan disse er benyttet til at estimere endepunkter i modellen ved at henvise til studier af kausale sammenhænge mellem surrogatmål og endepunkter. Virksomheden skal i følsomhedsanalyser kvantificere og analysere usikkerheden omkring sammenhængen.

6.4.2 Ekstrapolering

Det vil typisk være nødvendigt at ekstrapolere effekter for at opnå den relevante tidshorisont i den sundhedsøkonomiske analyse. Ved ekstrapolering af effekter udover studieperioden skal virksomheden beskrive og begrunde de antagelser, der gøres. Denne beskrivelse skal indeholde detaljerede informationer om software, der er benyttet til at udføre ekstrapolationen. Ved ekstrapolering af kliniske effekter skal virksomheden præsentere grafer af observerede data eller Kaplan-Meier plots med de ekstrapolerede tilpassede kurver samt eventuelle eksterne data, virksomheden benytter til validering. Standardmetoder, kravspecifikationer, vejledning til ekstrapolering og validering af fremskrivningsmodeller er beskrevet i

Medicinrådets vejledning om anvendelse af forløbsdata i sundhedsøkonomiske analyser [7]. Se NICE DSU Technical Support Document 14 [8] for yderligere information om validering og rapportering af resultater ved brug af modellering.

6.4.3 Modelvaliditet

Virksomheden skal diskutere modellens interne og eksterne validitet i ansøgningen. Der skal være konsistens mellem modellen og den kliniske dokumentation. Ekstern validitet skal for eksempel vurderes ved at sammenligne de prædikterede værdier fra modellen med eksterne data fra epidemiologiske studier eller kliniske databaser. Den eksterne validering skal være grundig og blive præsenteret overskueligt med både grafer og tabeller. Se NICE DSU Technical Support Document 14 [8] for yderligere information om validering og rapportering af resultater ved brug af modellering.

6.5 Bivirkninger

Virksomheden skal beskrive håndteringen af bivirkninger i klinisk praksis, herunder monitorering, opfølgning, brug af ressourcer, omkostninger og andet relevant. Virksomheden skal begrunde, hvis relevante sikkerhedsdata jævnfør afsnit 4.1 ikke er inkluderet i den sundhedsøkonomiske analyse. Hvis de er inkluderet i analysen, skal virksomheden beskrive, hvordan de er modelleret både i forhold til livskvalitetsvurderinger, monitorerings- og behandlingsomkostninger.

6.6 Behandlingssekvenser

I nogle tilfælde kan det være relevant at modellere effekt og omkostninger af andre behandlinger, som er en del af en behandlingssekvens for bedst muligt at afspejle dansk klinisk praksis. Det vil sige, i tilfælde hvor virksomheden antager, at patienterne i de to grupper, der sammenlignes, modtager forskellig behandling efter behandlingen med henholdsvis det nye lægemiddel og komparator. Så vidt muligt skal modellering af behandlingssekvenser være baseret på empirisk data. I tilfælde, hvor analyser af behandlingssekvenser i højere grad baserer sig på antagelser, skal virksomheden udføre følsomhedsanalyser, der belyser alternative antagelser.

6.7 Perspektiv

Virksomheden skal benytte et begrænset samfundsperspektiv i standardanalysen. Det betyder, at virksomheden skal inkludere sundhedseffekter for patienter målt ved QALY samt alle relevante behandlingsrelaterede omkostninger. Dette gælder også afledte effekter og omkostninger som følge af bivirkninger og administration af lægemidlet.

Alle relevante hospitalsrelaterede omkostninger, omkostninger dækket af den offentlige sygesikring, behandlingsrelaterede omkostninger, der er afholdt af patienten, samt kommunale omkostninger skal inkluderes. Relevante transportomkostninger og tidsforbrug forbundet med behandlingen for patienter og pårørende (herunder informal-care) skal ligeledes inkluderes.

Virksomheden skal beskrive rationalet for, hvilke omkostninger der er medtaget, og angive referencer for alle inkluderede omkostninger. Medicinrådet kan desuden anmode virksomheden om at inkludere specifikke omkostninger.

Virksomheden skal altid inkludere effekter på patienters forventede levetid og sundhedsrelaterede livskvalitet. Behandlingsrelaterede omkostninger og afledte omkostninger, som følge af bivirkninger og administrationsomkostninger, vil i alle tilfælde være relevante og skal derfor altid medtages. Øvrige omkostninger listet ovenfor skal medtages, når de er relevante.

Virksomheden skal aldrig inkludere følgende:

- Momsudgifter for offentlige udgifter

- Produktionstab/-gevinster (productivity costs)
- Overførselsindkomster (transfer payments)
- Fremtidige sundhedsomkostninger/-besparelser, som ikke er relateret til den aktuelle sygdomssituation.

6.8 Tidshorisont

Analysens tidshorisont skal være så lang, at alle vigtige forskelle i effekter og omkostninger mellem alternativerne er opfanget. Dette indebærer, at forlængelse af tidshorisonten ikke vil påvirke resultaterne i betydelig grad.

6.9 Diskontering

Virksomheden skal konvertere QALY-gevinster og omkostninger til nutidsværdi. Virksomheden skal anvende en årlig diskonteringsrente svarende til den til enhver tid gældende samfundsøkonomiske diskonteringsrente fra Finansministeriet (findes på www.fm.dk). Der skal diskonteres med de angivne årlige diskonteringsrenter, som ikke må omregnes til en anden tidsenhed, f.eks. månedlig diskonteringsrente.

7. Måling og vægtning af sundhedseffekt

I den sundhedsøkonomiske analyse skal virksomheden sammenfatte sundhedseffekter ved kvalitetsjusterede leveår (QALY).

En forskningsgruppe fra Aalborg Universitet, Aarhus Universitet og Syddansk Universitet udvikler i øjeblikket danske præferencevægte til brug af EQ-5D-5L. Disse vil blive benyttet, så snart de er udgivet i et fagfællebedømt tidsskrift. I tilfælde af, at dette ikke sker inden ibrugtagningen af metodevejledningen, vil Medicinrådet i stedet benytte EQ-5D-3L [9] og danske præferencevægte i en periode. Medicinrådet opdaterer metodevejledningen med referencen, så snart den foreligger.

QALY kombinerer leveårs- og livskvalitetsgevinster i ét mål. I en sundhedsøkonomisk analyse er QALY beregnet ved, at alle sundhedstilstande, der opleves i løbet af analysens tidshorisont, får en nytteværdi (*health state utility value*), der reflekterer den sundhedsrelaterede livskvalitet, som er associeret med netop den tilstand. For at beregne QALY skal man gange tiden, patienten er i denne tilstand, med nytteværdien.

Man udfører normalt beregningen af nytteværdien for en specifik sundhedstilstand i to skridt; først et deskriptivt og derefter et værdisættende:

- 1) Patienter beskriver deres sundhedsrelaterede tilstand inden for rammerne af et generisk deskriptivt system. Som udgangspunkt skal EQ-5D-5L benyttes hertil.
- 2) Hver unik sundhedstilstand får tildelt en nytteværdi baseret på præferencevægte. Der skal som udgangspunkt benyttes et sæt af præferencevægte, der er baseret på et repræsentativt udsnit af den generelle voksne danske befolkning.

Virksomheden skal beskrive de sundhedsrelaterede tilstande og bivirkninger, der er relevante for den aktuelle patientpopulation og behandlinger. Virksomheden skal grundigt beskrive og diskutere, hvordan nytteværdien for disse er opgjort og indarbejdet i analysen. Følgende elementer skal indgå, når de er relevante:

- Beskrivelse af antal og andel, der har rapporteret deres livskvalitet, ved alle opfølgninger og for alle patientgrupper. Denne skal inkludere en redegørelse for og analyse af manglende besvarelser og forskelle blandt patientgrupperne.

- Beskrivelse af, hvordan manglende (missing) data er håndteret. Denne skal inkludere en fuld beskrivelse af metoder, der er benyttet.
- Beskrivelse af statistiske modeller, der er benyttet i analyser af sundhedsrelateret livskvalitet. Denne skal inkludere en fuld beskrivelse af antagelser og co-variable, der benyttes i beregninger.
- Beskrivelse af, hvordan der er taget højde for eventuelle forskelle mellem behandlingsarme i baseline nytteværdier.
- Rapportering af følsomhedsanalyser, der belyser relevante kilder til bias. Dette kan for eksempel være i forbindelse med valg omkring metode til at tage højde for manglende data.

7.1 Instrument til måling af sundhedsrelateret livskvalitet

Ved opgørelse af sundhedsrelateret livskvalitet er måleinstrumentet definerende for resultatet. Det er muligt at opnå forskellig nytteværdi hos samme patient afhængigt af, hvilket instrument der er benyttet. For at opnå konsistens i beregningen af QALY på tværs af analyser skal virksomheden som udgangspunkt benytte EQ-5D-5L i den sundhedsøkonomiske analyse.

EQ-5D-5L er et generisk valideret instrument, som bliver brugt i mange patientpopulationer og i mange lande. Det består af fem spørgsmål, der berører fem dimensioner af sundhedsrelateret livskvalitet: bevægelighed, personlig pleje, sædvanlige aktiviteter, smerter og ubehag samt angst og depression.

7.1.1 Konvertering (mapping)

I tilfælde, hvor EQ-5D-5L data ikke er tilgængeligt i de kliniske studier, kan virksomheden estimere sundhedsrelateret livskvalitet ved brug af andre generiske præferencebaserede instrumenter, der er inkluderet i studierne. I disse tilfælde skal virksomheden konvertere (mappe) data til EQ-5D-5L ved brug af validerede metoder, så Medicinrådet opnår en konsistens i beregningen af QALY på tværs af ansøgninger.

I nogle tilfælde vil der være sygdomsspecifikke instrumenter tilgængelige, som virksomheden kan konvertere til at prædiktere EQ-5D-5L. Hvis dette er muligt ved brug af validerede metoder, kan virksomheden ligeledes benytte disse instrumenter. Hvis der både er generiske og sygdomsspecifikke instrumenter, som virksomheden kan konvertere til EQ-5D-5L, skal virksomheden benytte det generiske instrument, mens virksomheden kan benytte det sygdomsspecifikke instrument i en følsomhedsanalyse.

Virksomheden skal i ansøgningen beskrive og begrunde den metode, der er benyttet til at konvertere livskvalitetsdata til EQ-5D-5L. Når muligt, skal virksomheden sammenligne de konverterede nytteværdier med eventuelt publicerede livskvalitetsdata for den aktuelle patientpopulation. Se NICE DSU Technical Support Document 10 [10] for en mere detaljeret beskrivelse af metoderne hertil.

7.1.2 Litteraturbaserede nytteværdier

I tilfælde, hvor EQ-5D-5L ikke er tilgængeligt for alle relevante sygdomsstadier i de kliniske studier, kan virksomheden identificere og benytte EQ-5D-5L-data fra anden videnskabelig litteratur. Dette skal virksomheden ligeledes gøre i tilfælde, hvor studiedata ikke er af tilstrækkelig kvalitet eller omfang. I tilfælde, hvor beregningen af QALY er mulig og meningsfuld både baseret på studiedata og data fra anden litteratur, skal virksomheden benytte begge metoder i den sundhedsøkonomiske analyse. Dette gælder også for studiedata, som virksomheden kan konvertere til EQ-5D-5L.

Virksomheden skal i sådanne tilfælde identificere data systematisk og transparent, og fremgangsmåden skal være dokumenteret som beskrevet i afsnit 3. Hvis mere end ét sæt af EQ-5D-5L-data er tilgængelige, skal virksomheden begrunde valget af data og gennemføre følsomhedsanalyser, der viser resultater ved brug af de

andre tilgængelige EQ-5D-5L-data. Se NICE DSU Technical Support Document 9 [2] for yderligere information om litteraturbaserede nytteværdier.

7.1.3 Undtagelser fra EQ-5D-5L

Der kan være tilfælde, hvor brugen af EQ-5D-5L ikke er hensigtsmæssig. Medicinrådet kan i sådanne tilfælde acceptere sundhedsrelateret livskvalitet opgjort med andre instrumenter. Virksomheden skal begrunde en sådan afvigelse fra brugen af EQ-5D-5L med afsæt i empirisk evidens, der viser problematikker ved begrebsvaliditet (construct validity) og følsomhed (responsiveness) for EQ-5D-5L og den specifikke patientpopulation. Virksomheden skal sikre, at evidensen er baseret på en systematisk syntese af publiceret litteratur. Hvis EQ-5D-5L data er tilgængeligt, skal virksomheden altid gennemføre følsomhedsanalyser med brug af dette. Se NICE DSU Technical Support Document 11 [11] for vejledning i, hvornår EQ-5D kan være uhensigtsmæssig.

Der kan ligeledes være tilfælde, hvor det ikke er muligt at identificere EQ-5D-5L data eller anden data, der kan konverteres (mappes) til EQ-5D-5L. I disse tilfælde kan andre instrumenter benyttes. Generiske instrumenter foretrækkes i disse tilfælde fremfor sygdomsspecifikke. Virksomheden skal redegøre for, hvorfor det ikke er muligt at benytte EQ-5D-5L. Virksomheden skal desuden redegøre for, hvordan det benyttede instrument adskiller sig fra EQ-5D-5L.

7.2 Præferencevægte

Virksomheden skal til beregning af sundhedsrelateret livskvalitet benytte præferencevægte baseret på den generelle danske befolkning. Som udgangspunkt skal virksomheden benytte (*kilde til nye danske EQ-5D-5L præferencevægte indsættes*).

Der kan være tilfælde, hvor det ikke er muligt at benytte danske præferencevægte. I disse tilfælde kan virksomheden undtagelsesvis benytte udenlandske præferencevægte. Virksomheden skal i så fald redegøre for, hvorfor det ikke er muligt, og hvordan disse præferencevægte adskiller sig fra danske præferencevægte. Præferencevægte baseret på den generelle befolkning foretrækkes.

Når (*kilde til nye danske EQ-5D-5L præferencevægte indsættes*) ikke bliver benyttet, skal virksomheden beskrive metoden, hvormed de benyttede præferencevægte er udledt. Denne skal blandt andet inkludere beskrivelse af studiepopulation og de benyttede elicitations- og statistiske metoder.

7.3 Aldersjustering af sundhedsrelateret livskvalitet

Den øgede morbiditet og funktionsnedsættelse, der generelt er forbundet med stigende alder, betyder, at den generelle befolknings sundhedsrelaterede livskvalitet i gennemsnit er faldende med alderen. Af den grund skal virksomheden justere udviklingen i nytteværdi for patienternes stigende alder i analyser med sundhedsøkonomisk modellering. Hvis der ikke er justeret for alder i udviklingen af nytteværdi, skal virksomheden begrunde dette. Hvis der er væsentlige forskelle i alder mellem studiepopulationen og den aktuelle danske patientpopulation, skal virksomheden ligeledes justere observerede nytteværdier for alder.

Virksomheden skal som udgangspunkt foretage aldersjusteringen ved brug af en multiplikativ metode. Et eksempel herpå i anden sammenhæng kan ses i NICE DSU Technical Support Document 12 [12].

Når udviklingen i nytteværdi er udregnet ved brug af den multiplikative metode, ganger virksomheden den originale nytteværdi med et justeringsindeks for at få den aldersjusterede nytteværdi. Justeringsindekset vil blive udarbejdet på baggrund af de danske normværdier og fremgå på Medicinrådets hjemmeside.

7.4 Bivirkninger

Virksomheden skal beskrive, hvordan bivirkninger ved behandling med henholdsvis det nye lægemiddel og komparator påvirker den sundhedsrelaterede livskvalitet. Disse kan for eksempel være opfanget ved brug af

EQ-5D-5L. Virksomheden skal inkludere beskrivelsen, uagtet om bivirkningerne er inkluderet direkte i den sundhedsøkonomiske model. Hvis bivirkninger ikke er inkluderet direkte, skal virksomheden begrunde, hvorfor effekten af bivirkninger på den sundhedsrelaterede livskvalitet er undladt. Omkostninger forbundet med bivirkninger skal som beskrevet i 6.7 altid inkluderes i den sundhedsøkonomiske analyse.

8. Opgørelse af omkostninger

For at identificere og sammenligne omkostninger skal virksomheden identificere, kvantificere og værdisætte direkte og afledte ressourceforbrug for hvert af de inkluderede lægemidler i analysen. Virksomheden skal så vidt muligt opdele alle omkostninger i to elementer og rapportere dem særskilt: forbrugte mængder og de dertilhørende enhedsomkostninger. I den indsendte sundhedsøkonomiske analyse skal det være muligt at skelne mellem regionale omkostninger, kommunale omkostninger samt omkostninger forbundet med transport og patienters og pårørendes tidsforbrug.

Virksomheden skal så vidt muligt anvende markedspriser som estimater for enhedsberegninger af priser og omkostninger samt danske enhedsomkostninger. Virksomheden skal begrunde afvigelser fra dette. I tilfælde, hvor virksomheden benytter udenlandske omkostninger, skal de korrigeres med de relevante købekraftspariteter (Purchasing Power Parities). Se eksempelvis <https://www.oecd.org/sdd/prices-ppp/specificpurchasingpowerparitiesforhealth.htm>. Valutakurser skal baseres på årgennemsnit for det relevante år opgjort af Danmarks Nationalbank (<https://nationalbanken.statistikbank.dk/statbank5a/default.asp?w=1843>).

Alle omkostninger, der ikke kan findes i nutidige værdier, skal fremskrives med nettoprisindekset uden energi. Nettoprisindekset kan findes hos Danmarks Statistik (www.statistikbanken.dk Tabel PRIS114). I tilfælde, hvor udenlandske omkostninger benyttes, skal de omregnes til danske kroner baseret på opgørelsesåret, inden de fremskrives.

Ressourceforbrug og omkostninger for behandling af samme patientgruppe kan variere i betydelig grad fra land til land. Omkostninger, der er baseret på udenlandsk data, kan have begrænset relevans for danske forhold på grund af forskelle i klinisk praksis, forskelle i sundhedsvæsenets kapacitet og organisering samt forskelle i tilskudssystemer/refusionssystemer. Hvis der er benyttet internationale modeller, skal virksomheden derfor erstatte omkostningsdata med danske data for at tilpasse analysen til danske forhold. Er der benyttet udenlandske oplysninger om mængder, skal virksomheden særskilt argumentere for relevansen, og hvorvidt estimatet er repræsentativt for dansk praksis. Virksomheden skal altid erstatte enhedsomkostninger med danske data.

Virksomheden skal dokumentere alle inkluderede omkostninger med referencer, herunder hvis der er benyttet ekspertkilder. Der skal være en detaljeret og fyldestgørende beskrivelse af, hvordan omkostningerne er beregnet. Virksomheden skal beskrive og begrunde eventuelle antagelser og metoder benyttet i opgørelsen af omkostninger. I tilfælde, hvor der er usikkerhed omkring omkostningsestimater, skal virksomheden så vidt muligt kvantificere usikkerheden.

8.1 Enhedsomkostninger

For de mest almindelige ressourceforbrug i sundhedsøkonomiske analyser vedligeholder Medicinrådet et katalog for værdisætning af enhedsomkostninger og kildehenvisninger [13], som angiver, hvordan virksomheden skal estimere enhedsomkostningerne. For at sikre sammenlignelighed på tværs af ansøgninger bør virksomheden anvende enhedsomkostninger fra Medicinrådets katalog. Virksomheden skal begrunde afvigelser i anvendelse af enhedsomkostninger fra Medicinrådets katalog.

8.1.1 Lægemiddelomkostninger

Virksomheden skal altid angive lægemiddelpriser i Apotekernes Indkøbspris (AIP). Virksomheden skal argumentere for relevansen og validiteten af de anvendte mængder og enhedsomkostninger.

Lægemiddelspild og administrationsomkostninger skal altid overvejes. Kilder til omkostningsoplysningerne kan være studier, ekspertvurderinger eller en kombination. Kilden skal altid fremgå tydeligt. Hvis kilden er omfattet af begrænset offentlig adgang, bør virksomheden medsende denne som bilag (virksomheden har ansvar for at sikre, at de har rettigheder til at dele materialet). Anvender virksomheden ekspertvurderinger, skal de oplyse navn og funktion på de anvendte eksperter. Produktresuméet (SPC) for det nye lægemiddel og komparator(er) bør danne grundlag for estimeringen af omkostningerne til brugen heraf. Virksomheden skal begrunde eventuelle afvigelser fra dette. Antagelser om fremtidige ændringer i lægemiddelomkostninger som følge af patentudløb eller andre forventede konkurrenceparametre må ikke indgå i analysen.

8.1.2 Hospitalsomkostninger

Virksomheden kan anvende DRG-takster for hospitalsomkostninger som gennemsnitsestimater frem for en opsplitning på delelementer. Virksomheden skal anvende de senest tilgængelige DRG-takster. Virksomheden skal medtage al relevant og dokumenteret ressourceforbrug i analysen samt begrunde til- og fravalg, herunder valg angående administrationsomkostninger.

8.1.3 Transportomkostninger og tidsforbrug for patienter og pårørende

Omkostninger for patienter og pårørende som følge af lægemiddelbehandlingen (transportomkostninger og tidsforbrug) skal inkluderes, såfremt disse er relevante, og der kan angives en reference. Virksomheden skal værdisætte transportomkostninger og tidsforbrug for patienter og pårørende med en sats svarende til den gennemsnitlige timeløn for en lønmodtager i Danmark efter skat. Satsen indgår i Medicinrådets katalog over enhedsomkostninger.

8.1.4 Alment praktiserende læger og praktiserende speciallæger

Værdisætning af besøg hos alment praktiserende læge og praktiserende speciallæge skal ske med henvisning til den senest tilgængelige overenskomst mellem henholdsvis Praktiserende Lægers Organisation (PLO), Regionernes Lønnings- og Takstnævn (RLTN) for almen praksis og Foreningen af Speciallæger (FAS) og RLTN for speciallægeområdet. Dette er nærmere beskrevet i Medicinrådets katalog over enhedsomkostninger.

8.1.5 Kommunale omkostninger

Kommunale omkostninger dækker for eksempel over omkostninger forbundet med hjemmesygepleje, genoptræning (både almen og specialiseret genoptræning efter Sundhedsloven og vedligeholdende genoptræning efter Serviceloven) og udgifter til hjælpemidler. Personaleomkostninger skal opgøres på baggrund af personalegruppens gennemsnitlige bruttoløn opgjort af Kommunernes og Regionernes Løndatakontor. Dette er nærmere beskrevet i Medicinrådets katalog over enhedsomkostninger.

9. Usikkerhed i sundhedsøkonomiske analyser

Alle sundhedsøkonomiske analyser er behæftet med usikkerheder. Det er vigtigt for beslutningsprocessen, at de væsentligste usikkerheder håndteres på en systematisk måde, hvor det er gennemskueligt, hvordan usikkerhederne påvirker omkostningseffektiviteten. Dette er nødvendigt for, at Rådet kan træffe den bedst muligt oplyste beslutning.

Usikkerhederne i analysen skal derfor altid identificeres, beskrives, analyseres og diskuteres. Der findes en række forskellige kilder til usikkerhed i sundhedsøkonomiske analyser og måder at analysere dem på.

9.1 Kilder til usikkerhed

Der er en række kilder til usikkerhed i sundhedsøkonomiske analyser. I dette afsnit er disse kort beskrevet. Se Briggs [4] og Drummond [5] for uddybende beskrivelser heraf.

- **Variabilitet:** Patienter med det samme karakteristika kan opleve forskellige effekter af sygdomme eller behandlinger grundet tilfældig variation på individniveau. Denne type usikkerhed kan man ikke mindske gennem indsamling af mere data.
- **Heterogenitet:** Modsat variabilitet refererer heterogenitet til tilfælde, hvor forskellige effekter af sygdomme og behandlinger helt eller delvist kan forklares på baggrund af observerbare variable. Denne type usikkerhed kan man mindske ved at analysere relevante subgrupper.
- **Parameterusikkerhed:** Dette refererer til præcisionen i estimeringen af de data, der er benyttet i den sundhedsøkonomiske model. Usikkerheden skyldes, at de estimerede data for den fulde patientpopulation blot baserer sig på et begrænset udsnit af populationen. Denne type usikkerhed kan man derfor principielt mindske ved at indsamle yderligere data, da dette vil reducere usikkerheden omkring estimatet.
- **Beslutningsusikkerhed:** Dette refererer til den samlede parameterusikkerhed, som analyseres ved en probabilistisk følsomhedsanalyse. Denne analyse giver en indikation af sandsynligheden for, at en beslutning om at ibrugtage et nyt lægemiddel vil leve op til den forventede omkostningseffektivitet.
- **Modelusikkerhed eller strukturel usikkerhed:** Dette relaterer sig til usikkerheden bag antagelser og valg foretaget i opbygningen af modellen. De modeller, der er benyttet i sundhedsøkonomiske analyser, vil aldrig kunne afspejle den virkelige verden perfekt. Man kan analysere modelusikkerhed ved følsomhedsanalyser, hvor forskellige scenarier analyseres. Den kan desuden blive analyseret som en del af den samlede beslutningsusikkerhed.

9.2 Håndtering af usikkerhed i analysen

Virksomheden skal identificere, analysere og diskutere de væsentligste usikkerheder omkring resultaterne af den sundhedsøkonomiske analyse. Dette skal virksomheden gøre ved at udarbejde følsomhedsanalyser. Medicinrådet kan desuden vælge selv at udføre specifikke følsomhedsanalyser eller anmode virksomheden om det.

Det er ikke muligt at give en universel beskrivelse eller udtømmende liste for, hvordan virksomheden skal adressere usikkerhederne i den sundhedsøkonomiske analyse, da det vil være afhængigt af den konkrete sag i forhold til blandt andet sygdom, patientpopulation, behandling og datagrundlag.

9.2.1 Deterministiske følsomhedsanalyser

Virksomheden skal analysere alle relevante parametre og antagelser ved deterministiske følsomhedsanalyser og præsentere resultaterne i både en tabel og et tornadodiagram. Virksomheden skal som udgangspunkt altid inkludere tidshorisont, lægemiddelpriiser, nytteværdi, parametriske funktioner for eventdata og effektparametre.

I de deterministiske følsomhedsanalyser skal virksomheden ændre et eller flere parametre for at analysere, hvor følsom analysens resultat er overfor et eller flere estimater. Virksomheden skal udføre denne type analyser ved one-way, two-way eller multi-way følsomhedsanalyser, hvor henholdsvis ét, to og flere parametre analyseres samtidig.

Virksomheden kan anvende scenarieanalyser til at evaluere påvirkningen af alternative værdier for et udvalgt sæt parametre i modellen. Virksomheden kan justere værdierne og parametrene, så de repræsenterer forskellige plausible scenarier, for eksempel et “worst case” og et “best case” scenarie.

Virksomheden skal belyse betydningen af det nye lægemiddels pris for ICER ved en tabel og/eller graf, der viser alle ICER's estimeret ved forskellige priser for det nye lægemiddel, der går fra AIP til en pris, hvor ICER bliver negativ.

9.2.2 Probabilistisk følsomhedsanalyse

I en probabilistisk følsomhedsanalyse (PSA) analyserer virksomheden den samlede parameterusikkerhed ved at definere alle eller udvalgte variable som stokastiske variable med sandsynlighedsfordelinger. Se Briggs [4] for en uddybende metodisk beskrivelse af PSA.

Virksomheden skal redegøre for valget af variable, der er inkluderet og ekskluderet i den PSA samt de tilknyttede sandsynlighedsfordelinger. I tilfælde, hvor et parameter ikke er estimeret empirisk, skal virksomheden redegøre for, hvordan usikkerheden omkring estimatet er bestemt.

Virksomheden kan ligeledes analysere usikkerheder omkring modelantagelser i en PSA, ved at alternative antagelser tildeles sandsynlighedsfordelinger. I tilfælde, hvor dette kan gøres meningsfuldt, skal virksomheden gennemføre en sådan analyse.

Virksomheden skal præsentere resultaterne af en PSA som scatter plot af de simulerede resultater og ved en Cost-Effectiveness Acceptability Curve (CEAC).

10. Budgetkonsekvensanalyse

I tillæg til den sundhedsøkonomiske analyse skal virksomheden udarbejde en budgetkonsekvensanalyse, der estimerer budgetkonsekvenserne for de regionale sygehusbudgetter. Analysen belyser, hvordan budgetterne konkret vil blive påvirket i en fem-årig periode ved en anbefaling af det nye lægemiddel. I budgetkonsekvensanalysen skal virksomheden beskrive forventet antal patienter og forventet markedsandel ved en anbefaling og ikke-anbefaling af lægemidlet og begrunde med relevante kilder.

Virksomheden skal angive budgetkonsekvenser som den årlige omkostning i de første fem år for både scenariet, hvor lægemidlet anbefales som standardbehandling, og scenariet, hvor lægemidlet ikke anbefales som standardbehandling. Budgetkonsekvenserne skal desuden angives for hvert af de fem år separat. Analysen skal være opbygget af estimater for markedsoptag, prævalens og incidens. I analysen skal det antages, at patienterne påbegynder behandling i begyndelsen af hvert år.

Virksomheden skal estimere budgetkonsekvenserne med udgangspunkt i følgende faktorer:

- Regionernes samlede meromkostninger ved brug af det nye lægemiddel som standardbehandling til indikationen. Det omfatter både lægemiddeludgifterne og andre behandlingsrelaterede omkostninger i den regionale sektor.
- Det nye lægemiddels pris beregnet på AIP-niveau.
- Omkostningerne estimeret uden diskontering.
- Det nye lægemiddels forventede markedsandel for patientpopulationen i hvert af de første fem år efter tidspunktet for en eventuel anbefaling som mulig standardbehandling. Omkostningerne skal ikke være estimeret akkumuleret for de fem første år.
- Omkostninger til eksisterende lægemidler finansieret af regionerne, som vil blive erstattet af det nye lægemiddel, hvis Medicinrådet anbefaler lægemidlet som mulig standardbehandling.

- Forventede fremtidige omkostninger til det nye lægemiddel inden for indikationen, hvis Medicinrådet ikke anbefaler lægemidlet som mulig standardbehandling.

Virksomheden skal opgøre estimatet for regionernes budgetkonsekvenser som differencen mellem følgende to scenarier:

1. Medicinrådet anbefaler det nye lægemiddel som mulig standardbehandling til den ansøgte indikation.
2. Medicinrådet anbefaler ikke det nye lægemiddel som mulig standardbehandling til den ansøgte indikation.

Derudover kan følgende estimater være relevante:

1. Hvis der er udført subgruppeanalyser, skal virksomheden redegøre for, hvordan budgetkonsekvenserne bliver, hvis Medicinrådet anbefaler det nye lægemiddel som mulig standardbehandling til den samlede population samt de enkelte subgrupper.
2. Er der udført følsomhedsberegninger, hvor centrale forudsætninger og data ændres, skal virksomheden indsende disse, hvis:
 - Estimerne er følsomme over for ændringer i forudsætningerne.
 - Afgørende forudsætninger i estimerne er usikre.

11. Metodevejledningens ikrafttrædelse

Denne metodevejledning erstatter sammen med Medicinrådets procesvejledning for vurdering af nye lægemidler den tidligere Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser. Denne vejledning er gældende for alle ansøgninger til Medicinrådet, hvor en anmodning om vurdering er indsendt til Medicinrådet per 1. januar 2021. Sager, hvor der inden den 1. januar 2021 har været indsendt en foreløbig ansøgning i tråd med Medicinrådets tidligere proces, bliver som udgangspunkt færdiggjort efter proces og metode beskrevet i Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser.

12. Ændringer i metodevejledning

Medicinrådet offentliggør ændringer til metoder beskrevet i denne vejledning på Medicinrådets hjemmeside og opdaterer vejledningen (se versionslog). Sekretariatet orienterer virksomhederne om eventuelle ændringer i forbindelse med en ansøgningsproces.

13. Referencelise

[1] Medicinrådet. Kriteriepapir om anvendelse af upublicerede data. 19. februar 2020. Tilgængelig på https://medicinraadet.dk/media/louf5ufc/kriteriepapir-om-anvendelse-af-upublicerede-data-godkendt-af-raadet-19-02-20_final-a.pdf

[2] NICE, National Institute for Health and Care Excellence. NICE DSU (Decision Support Unit) Technical Support Document 9: The identification, review and synthesis of health state utility values from the

literature. 2010. Tilgængelig på http://nicedsu.org.uk/wp-content/uploads/2016/03/TSD9-HSUV-values_FINAL.pdf

[3] Papaioannou D, Brazier J, Paisley S. Systematic searching and selection of health state utility values from the literature. Value Health. 2013;16(4):686-95.

[4] Briggs A, Sculpher M, Claxton K. Decision Modelling for Health Economic Evaluation. Oxford University Press, 2006.

[5] Drummond M, Schulper M, Claxton K, Stoddart G, Torrance G. Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes 4th Edition. Oxford University Press, 2015.

[6] Caro JJ, Briggs AH, Siebert U, Kuntz KM; ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force. Modeling good research practices--overview: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices. Value In Health. 2012. 15(6).

[7] Medicinrådet. Anvendelse af forløbsdata i sundhedsøkonomiske analyse. Tilgængelig på https://medicinraadet.dk/media/tdandcfg/anvendelse-af-forloebdata-i-sundhedsoekonomiske-analyser-vers-11_adlegacy.pdf

[8] NICE, National Institute for Health and Care Excellence. DSU (Decision Support Unit) Technical Support Document 14: Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials – extrapolation with patient-level data. 2013. Tilgængelig på <http://nicedsu.org.uk/wp-content/uploads/2016/03/NICE-DSU-TSD-Survival-analysis.updated-March-2013.v2.pdf>

[9] Wittrup-Jensen KU, Lauridsen J, Gudex C, Pedersen KM. Generation of a Danish TTO value set for EQ-5D health states. Scand J Public Health 2009;37(5):459-66.

[10] NICE, National Institute for Health and Care Excellence. NICE DSU (Decision Support Unit) Technical Support Document 10: The use of mapping methods to estimate health state utility values. 2011. Tilgængelig på <http://nicedsu.org.uk/wp-content/uploads/2016/03/TSD-10-mapping-FINAL.pdf>

[11] NICE, National Institute for Health and Care Excellence. NICE DSU (Decision Support Unit) Technical Support Document 11: Alternatives to EQ-5D for generating health state utility values. 2011. Tilgængelig på http://nicedsu.org.uk/wp-content/uploads/2016/03/TSD11-Alternatives-to-EQ-5D_final.pdf

[12] NICE, National Institute for Health and Care Excellence. NICE DSU (Decision Support Unit) Technical Support Document 12: The use of health state utility values in decision models. 2011. Tilgængelig på <http://nicedsu.org.uk/wp-content/uploads/2016/03/TSD12-Utilities-in-modelling-FINAL.pdf>

[13] Medicinrådet. Værdisætning af enhedsomkostninger og kildehenvisninger. Tilgængelig på https://medicinraadet.dk/media/weslftgk/vaerdisaetning-af-enhedsomkostninger-vers-13_adlegacy.pdf

14. Versionslog

Version til høring	19. august 2020
Version til Danske Regioners bestyrelse	28. oktober 2020