

**Metodehåndbog for Medicinrådets arbejde med at udarbejde
fælles regionale vurderinger af nye lægemidlers og nye
indikationers kliniske merværdi**

Version 1.1

Indhold

1 Introduktion	2
1.0 Om metodehåndbogen	2
1.1 Hvad skal Medicinrådet?	2
1.2 Fordeling af opgaver i Medicinrådet.....	3
1.3 Fælles regionale vurderinger af nye lægemidlers og nye indikationers kliniske merværdi	3
2 Indledende møde og foreløbig ansøgning	6
2.1 Det indledende møde	6
2.1.1 Fagligt forum eller fagudvalg.....	6
2.2 Den foreløbige ansøgning	6
3 Udarbejdelse og godkendelse af protokol	7
3.1 Fokuserede spørgsmål og tilhørende PICO	7
3.1.1 Valg af kliniske effektmål.....	8
3.1.2 Livskvalitet som effektmål	9
3.1.3 Brug af surrogatmål.....	9
3.1.4 Definition af mindste klinisk relevante forskelle	9
3.2 Søgestrategi	10
3.2.1 Typer af studiedesign.....	10
4 Den endelige ansøgning	11
4.1 Fælles ansøgningsskema	11
4.2 Sådan udvælges evidens	11
4.3 Oversigt over studiekaraktteristika.....	12
4.4 Oversigt over baseline-karakteristika for patienterne	12
4.5 Dataekstraktion.....	12
4.6 Sammenlignende analyse	12
5 Medicinrådet vurderer ansøgningen	13
6 Medicinrådet kategoriserer den kliniske merværdi	14
6.1 Sådan vægter Medicinrådet effektmål	14
6.2 Sådan vurderer Medicinrådet absolutte effektforskelle	14
6.3 Sådan vurderer Medicinrådet relative effektforskelle	15
6.3.1 Væsentlighedskriterier	15
6.3.2 Kategori 4-6	16
6.4 Sådan vurderer Medicinrådet den kliniske merværdi for de enkelte effektmål	16
6.5 Sådan vurderer Medicinrådet evidensens kvalitet.....	17
6.4.1 GRADE systemet overordnet	17
6.4.2 De fem domæner til vurdering af evidensens kvalitet	18
6.4.3 Definition af tiltroen til det enkelte effektestimat	19
6.4.4 Sådan vurderes den overordnede evidenskvalitet	19
6.5 Samlet vurdering af den kliniske merværdi	20
7 Rapporten om klinisk merværdi bliver godkendt	20

1 Introduktion

1.0 Om metodehåndbogen

I denne metodehåndbog kan du læse om, hvordan Medicinrådet arbejder, når de vurderer nye lægemidlers og nye indikationers (nye anvendelsesområder for kendte lægemidler) kliniske merværdi.

Metodehåndbogen skal være med til at give patienter, sundhedspersonale og virksomheder indsigt i Medicinrådets arbejde og metode. Herudover er håndbogen et arbejdsredskab for Medicinrådets forskellige enheder, herunder fagudvalgsmedlemmer, medarbejdere i Medicinrådets Sekretariat og Rådets medlemmer.

Metodehåndbogen indeholder

- En generisk tidsplan
- En vejledning til udformning af projektprotokollen
- Retningslinjer for indholdet af ansøgningen fra industrien
- Retningslinjer for Medicinrådets kvalitetssikring af industriens ansøgninger
- En vejledning til vurdering af klinisk merværdi for det nye lægemiddel eller den nye indikation

Det er Danske Regioner, RADS sekretariatet og Amgros, som med input fra Medicinrådets formandskab, har udarbejdet forslag til en metodehåndbog for vurdering af nye lægemidlers og nye indikationers kliniske merværdi. DEFACTUM har ydet konsulentbistand under udarbejdelsen af Metodehåndbogen og har kommenteret på forslag hertil.

1.1 Hvad skal Medicinrådet?

Danske Regioners bestyrelse har i foråret 2016 oprettet Medicinrådet, som bygger på erfaringerne fra Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS) og Koordinationsrådet for Ibrugtagning af Sygehusmedicin (KRIS).

Medicinrådet skal

- Sikre en hurtig og ensartet anvendelse af nye såvel som eksisterende lægemidler på tværs af sygehuse og regioner
- Stille større krav til dokumentation for, at ny og eksisterende medicin er til gavn for patienterne
- Sikre et stærkere grundlag for Amgros' prisforhandlinger og udbud. Amgros er regionernes fælles indkøbsorganisation, som primært køber medicin til sygehusene.

Medicinrådet vurderer

- Nye sygehuslægemidler (efter metoden, som er beskrevet i Metodehåndbog for nye lægemidler og nye indikationers kliniske merværdi)

- Biosimilære lægemidler (efter RADS' hidtidige praksis). Et biosimilært lægemiddel har en anden version af indholdsstoffet, med samme virkning og sikkerhed, som det originale biologiske lægemiddel.
- Flere lægemidler inden for samme terapiområde.

1.2 Fordeling af opgaver i Medicinrådet

Medicinrådet består af tre enheder: Rådet, sekretariatet og fagudvalgene/faglige fora. Når de fælles regionale vurderinger af nye lægemidlers og nye indikationers kliniske merværdi bliver udarbejdet, er rollefordelingen mellem de tre enheder sådan

- *Rådet* træffer beslutninger om anbefaling af ibrugtagning af nye lægemidler og nye indikationer som standardbehandling
- *Sekretariatet* er overordnet metodeansvarlige og betjener de forskellige fagudvalg/faglige fora samt Rådet
- *Fagudvalg/faglige fora* bidrager til den lægemiddelfaglige vurdering af nye lægemidler og nye indikationer og udarbejder udkast til kategoriseringer.

1.3 Fælles regionale vurderinger af nye lægemidlers og nye indikationers kliniske merværdi

Lægemiddelvirksomheder kan ansøge Medicinrådet om at vurdere nye lægemidler og nye indikationer (dog ikke generika og biosimilære produkter), der indgår i en af disse kategorier

- Lægemidler, der kun må udleveres til sygehuse (BEGR)
- Lægemidler, som kun må udleveres til sygehuse og kun én gang efter samme recept (AP4BG)
- Lægemidler, som kun må udleveres til sygehuse eller efter ordination af udvalgte speciallæger (AP4NB)
- Lægemidler, som kun må udleveres til sygehuse eller efter ordination af speciallæger, som Sundhedsstyrelsen fastsætter for hvert enkelt lægemiddel (NBS)

De fire udleveringsgrupper er omfattet af den prisloftaftale, som er indgået mellem Lægemiddelindustriforeningen (LIF), Sundheds- og Ældreministeriet og Danske Regioner i 2016.

Alle nye lægemidler og nye indikationer skal igennem processen. Det gælder, uanset om lægemidlet skal behandle en sjælden sygdom; om man forventer en lav omsætning på lægemidlet; om ansøger forventer, at der ikke er klinisk merværdi og uanset om der er en behandlingsvejledning på terapiområdet.

Når Medicinrådet anbefaler, at et lægemiddel skal være standardbehandling, betyder det, at lægemidlet bliver indført som et alment tilbud til en patientgruppe, og at lægemidlet er umiddelbart tilgængeligt på sygehusafdelingerne.

Medicinrådets anbefalinger af nye lægemidler bygger overordnet på disse tre trin

- En sundhedsfaglig vurdering og kategorisering af det nye lægemiddels/den nye indikations kliniske merværdi for patienterne.

- En økonomisk faglig vurdering af meromkostningerne per patient, samt en vurdering af den samlede budgetpåvirkning ved anbefaling af lægemidlet.
- En forhandling, der giver mulighed for at opnå et rimeligt forhold mellem meromkostningerne og merværdien af lægemidlet, samt fastlægger vilkårene for det offentliges indkøb.

Medicinrådets anbefalinger af nye indikationer bygger overordnet på to trin

- En sundhedsfaglig vurdering og kategorisering af det nye lægemiddels/den nye indikations kliniske merværdi for patienterne.
- En økonomisk faglig vurdering af meromkostningerne per patient, samt en vurdering af den samlede budgetpåvirkning ved anbefaling af lægemidlet.

Den sundhedsfaglige vurdering består af en systematisk vurdering af det nye lægemiddels/den nye indikations kliniske merværdi i forhold til en eller flere komparatorer (lægemidler, som anvendes til samme patientgruppe). Den kliniske merværdi bliver dermed den videnskabelige og kliniske argumentation for, hvilken ekstra klinisk værdi det nye lægemiddel tilbyder i forhold til den eksisterende behandling.

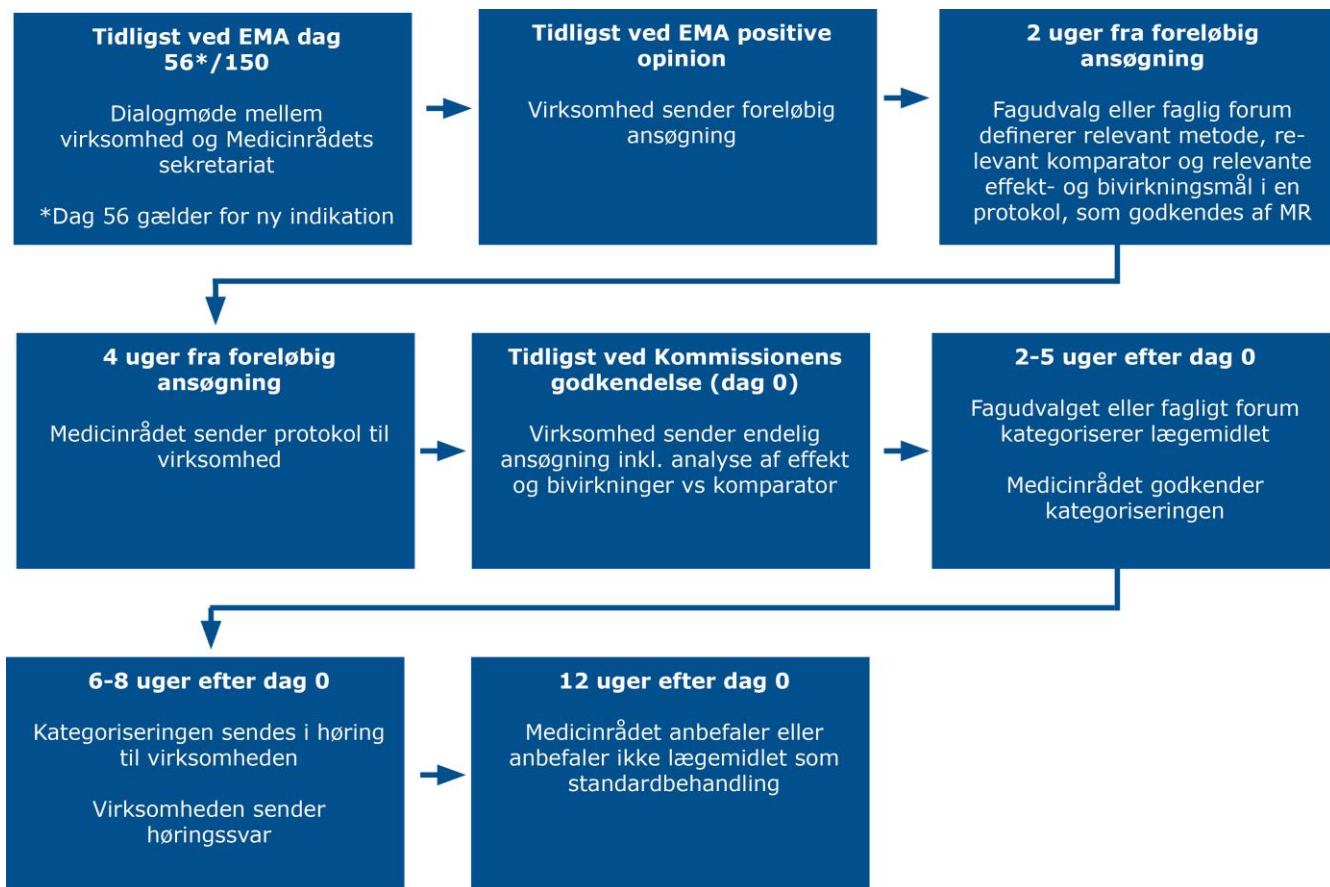
Klinisk merværdi inddeles i disse kategorier

- Kategori 1: Stor merværdi
- Kategori 2: Vigtig merværdi
- Kategori 3: Lille merværdi
- Kategori 4: Ingen merværdi
- Kategori 5: Negativ merværdi
- Kategori 6: Ikke-dokumenterbar merværdi

Processen forløber overordnet i disse trin

- Ansøger og Medicinrådet holder dialogmøde
- Ansøger indsender en foreløbig ansøgning
- Medicinrådet udarbejder en projektprotokol
- Ansøger indsender en endelig ansøgning
- Medicinrådet kvalitetssikrer den kliniske del af ansøgningen
- Medicinrådet kategoriserer det nye lægemiddel/den nye indikations kliniske merværdi
- Ansøger høres
- Amgros validerer ansøgers omkostningsanalyse og estimat af budgetkonsekvenser
- Amgros og ansøger forhandler
- Medicinrådet træffer beslutning om, hvorvidt det nye lægemiddel/den nye indikation kan anbefales som standardbehandling eller ej
- Regionerne implementerer anbefalingen
- Amgros monitorerer lægemiddelforbruget.

Her kan du se en overordnet tidsramme for processen



Medicinrådet kan sætte processen på pause ("clock-stop"). Det kan for eksempel ske, hvis de eksterne interessenter ikke overholder tidsfristerne, eller hvis kvaliteten af ansøgningen er af en sådan kvalitet, at Medicinrådet selv skal udføre litteratursøgning og analyser.

2 Indledende møde og foreløbig ansøgning

2.1 Det indledende møde

Ansøger kan sætte en vurdering i gang ved at bede om et indledende dialogmøde med sekretariatet. Mødet kan tidligst finde sted ved dag 150 i godkendelsesprocessen i European Medicines Agency (EMA) når der er tale om nye lægemidler. For nye indikationer kan mødet tidligst finde sted ved EMA dag 56.

På mødet drøfter ansøger og sekretariatet

- Lægemidlet
- Virkningsmekanismen
- Relevante kliniske studier (herunder subgruppeanalyser og komparator)
- Forventet indikation
- Forventet tidspunkt for, at EMA anbefaler at godkende lægemidlet (positive opinion)
- Forventet ansøgningstidspunkt
- Forventet udleveringsgruppe i Danmark (sygehusforbeholdt eller ej) osv.

Sekretariatet kan, hvis ansøger ønsker det, orientere om Medicinrådets proces og metode i arbejdet med at vurdere nye lægemidler.

2.1.1 Fagligt forum eller fagudvalg

Efter varslingsmødet indkalder sekretariatet de personer, der skal stå for den kliniske og patientmæssige vurdering. Medicinrådet kan bruge eksisterende fagudvalg eller nedsætte særlige faglige fora eller nye fagudvalg, der skal vurdere de nye lægemidler og indikationer.

2.2 Den foreløbige ansøgning

Når EMA har anbefalet en godkendelse (positive opinion), kan ansøger sende en foreløbig ansøgning. Den foreløbige ansøgning skal indeholde en beskrivelse af de punkter, som er drøftet på det indledende møde (se afsnit 2.1). Den foreløbige ansøgning må maksimalt fylde 10 A4-sider. Den foreløbige ansøgning danner udgangspunkt, når fagudvalget/det faglige forum drøfter protokollen.

3 Udarbejdelse og godkendelse af protokol

De fælles regionale vurderinger af nye lægemidlers kliniske merværdi bliver udarbejdet i henhold til en protokol. Sekretariatet udarbejder protokollen i samarbejde med fagudvalget/det faglige forum. Medicinrådets formandskab godkender protokollen.

Protokollen indeholder disse elementer

- Kliniske spørgsmål med tilhørende udførlige PICO beskrivelser (se afsnit 3.1)
- En vægtning af alle effektmål ("kritiske" vs "vigtige" vs "mindre vigtige") samt en foreløbig definition af, hvad der er mindste klinisk relevante absolutte forskelle for de enkelte effektmål.
- En overordnet søgeprotokol.

Sekretariatet udarbejder et udkast til protokollen inden første møde i forummet/fagudvalget. På første møde drøfter det faglige forum/fagudvalget udkastet for at sikre, at protokollen kommer til at afdække de relevante kliniske problemstillinger.

Når sekretariatet og fagudvalget udarbejder protokollen, orienterer de sig i den foreløbige ansøgning, for at tage højde for, hvilke data der er til rådighed for det pågældende lægemiddel. Valget af komparator vil dog altid afhænge af, hvilken behandling der er standardbehandling i det danske sundhedsvæsen. Det kan blive nødvendigt med en indirekte sammenligning, hvis der er uoverensstemmelse mellem den komparator som er anvendt i kliniske studier for lægemidlet, og den komparator, som Medicinrådet ønsker at vurdere den kliniske merværdi i forhold til.

Protokollen danner grundlag for

- Virksomhedens efterfølgende ansøgning
- Sekretariatets kvalitetsvurdering og eventuelle justering af ansøgningen
- Kategoriseringen.

Den godkendte protokol vil blive delt med ansøger umiddelbart efter, den er godkendt. Det sker skriftligt, og hvis ansøger ønsker det, også på et møde. Protokollen bliver også offentliggjort på Medicinrådets hjemmeside.

3.1 Fokuserede spørgsmål og tilhørende PICO

For at vurdere lægemidlets merværdi, skal fagudvalget/forummet forhåndsdefinere de(t) kliniske spørgsmål. Til hvert af spørgsmålene knytter sig en definition af patientgruppen, interventionerne (de lægemidler vi undersøger), komparatorerne (de lægemidler vi sammenligner med) og effektmålene. Det forkorter vi PICO (Population, Intervention, Comparison and Outcomes).

Population (patientgruppen): Definition af sygdommen/tilstanden og patientgruppen med relevante karakteristika f.eks. performancestatus. Populationerne som lægemidlets merværdi ønskes vurderet for, vil afhænge af den indikation som lægemidlet forventes at få, samt eventuelle spørgsmål vedrørende subgrupper.

Intervention (interventionen): Definition af interventionen, altså det nye lægemiddel. Herunder beskrives hvilke variationer (eksempelvis dosis, administrationsform o.l.), der findes af interventionen, og det angives specifikt hvilke variationer, der inkluderes i vurderingen.

Comparison (komparator): Definition af alternativet/erne til det nye lægemiddel. Da Medicinrådets opgave er at vurdere den kliniske merværdi af en ny behandling, vil valget af komparator følge specialisternes vurdering af, hvilket lægemiddel, der i den daglige klinik udgør det reelle alternativ.

Outcome (effektmål): Definition og vægtning af de effektmål, som lægemidlets kliniske merværdi skal vurderes ud fra, og definition af mindste klinisk relevante forskelle.

3.1.1 Valg af kliniske effektmål

Effektmål kan omfatte kliniske hændelser (f.eks. død, sygdomsprogression, slagtilfælde) og andre patientrelevante effektmål (f.eks., symptomer, livskvalitet, funktionsevne). Relevante bivirkninger skal altid inkluderes. Relevante effektmål relateret til bivirkninger kan f.eks. være behandlingsophør pga. lægemiddelrelaterede bivirkninger eller blødninger.

Udover at gøre sig klart, hvilke effektmål, der er relevante for vurderingen, bør fagudvalget også gøre sig klart, hvordan disse skal være målt.

Derudover er det vigtigt at fastlægge hvilke tidspunkter, der er relevante at se på. Dette er vigtigt, da både effekter og bivirkninger kan variere betydeligt over tid, og derfor kan det have stor betydning, om man vælger at fokusere på effekten efter seks uger, måneder eller år. Da nye lægemidler ofte er undersøgt i en relativt kort tidsperiode i de kliniske studier, vil det tidsmæssige aspekt ved effektmålene naturligt afhænge af opfølgningstiden i studierne. Medicinrådet modellerer ikke effekterne ud over opfølgningsperioden i de kliniske studier. Det betyder, at vurderingen af den kliniske merværdi for lægemidlet alene er et udtryk for den påviste effekt i opfølgningsperioden og altså ikke fremtidige effekter og bivirkninger.

Det er fagudvalget, der endeligt udvælger og vægter effektmålene (kritiske vs. vigtige vs. mindre vigtige) jf. GRADE-metoden (se afsnit 6.4.1). Vigtigheden af et effektmål bliver her et udtryk for, i hvor høj grad den kliniske merværdi af det nye lægemiddel er afhængigt af forskelle i netop dette effektmål, når man sammenligner med komparator.

Vægtningen vil variere mellem sygdomsområder (fx vil forlænget overlevelse være kritisk i nogle sammenhænge, og livskvalitet i andre, mens afhjælpning af ikke- alvorlige, men meget hyppige bivirkninger, vil være kritisk inden for nogle sygdomsområder).

Ansøgningen skal inkludere og beskrive resultater for alle kritiske og vigtige effektmål, og disse skal danne grundlag for kategoriseringen. Derimod skal resultater for mindre vigtige effektmål ikke beskrives eller danne grundlag for kategoriseringen.

For effektmålene skal desuden angives hvilken af disse fire kategorier, effektmålet tilhører, da dette har betydning for kategoriseringen (se afsnit 6.3.1)

- Dødelighed
- Alvorlige symptomer og bivirkninger
- Helbredsrelateret livskvalitet
- Ikke- alvorlige symptomer og bivirkninger.

3.1.2 Livskvalitet som effektmål

Livskvalitet indgår som effektmål i enhver vurdering af nye lægemidlers/nye indikationers kliniske merværdi. Medicinrådet anvender fortrinsvis data fra generiske måleredskaber og gør kun i helt særlige tilfælde brug af sygdomsspecifikke måleredskaber.

3.1.3 Brug af surrogatmål

Det er kun relevant at bruge surrogatmål (ét effektmål, der fungerer som erstatning for et andet) når der mangler data for klinisk relevante effektmål. Der skal samtidig være dokumenteret en klar sammenhæng mellem surrogateffekt og klinisk hændelse. Det vil sige, at man på baggrund af epidemiologisk, patofysiologisk, terapeutisk eller anden videnskabelig evidens, kan forvente at surrogatmålet forudsiger klinisk relevante effekter.

Når man bruger surrogatmål i stedet for kliniske effektmål, skal tiltroen til evidensen nedgraderes med ét niveau (jf. GRADE, gradering af evidens (se afsnit 3.5.2)). Det sker, fordi der er tale om indirekte evidens, og man ikke kan være 100 % sikker på, at surrogateffekten forudsiger den kliniske effekt.

Medicinrådet kan som udgangspunkt acceptere progressionsfri overlevelse (PFS) som et kritisk effektmål, og det vil ikke blive betragtet som surrogatmål for overlevelse (OS) i de tilfælde, hvor EMA (European Medicines Agency) har accepteret PFS som primært effektmål i godkendelsesprocessen.

3.1.4 Definition af mindste klinisk relevante forskelle

Når fagudvalget har defineret "kritiske" og "vigtige" effektmål, er det vigtigt, at fagudvalget for hvert effektmål overvejer og forhåndsdefinerer, hvad der er den mindste klinisk relevante forskel. Dette skal fremgå af protokollen. Beslutningen om, hvad der er klinisk relevante forskelle, er ofte vanskelig. Men forhåndsdefinitionen af klinisk relevante forskelle er vigtig for at undgå subjektive ad hoc beslutninger, der f.eks. er baseret på den tilgængelige evidens. For enkelte terapiområder og effektmål findes validerede samlinger af "klinisk relevante forskelle", der bygger på evidens fra spørgeskemaundersøgelser i patientgruppen.

Der findes ikke en universel accepteret og valideret metode til at lave søgninger på klinisk relevante forskelle. Det er vigtigt, at den endelige grænse for klinisk relevante forskelle defineres i samarbejde med forummet/fagudvalget.

Den mindste klinisk relevante forskel er udtryk for den forskel i effekt, som afgør, om den velinformerede patient eller kliniker vil vælge ét lægemiddel frem for et andet.

For binære effektmål (fx død eller levende) vil den klinisk relevante forskel ofte være udtrykt som en reduktion i risiko. Samtidig vil grænsen for en klinisk relevant forskel afhænge af hvilket effektmål, der er tale om.

For kontinuerlige effektmål (fx sværhedsgrader af smerter) vil den klinisk relevante forskel ofte være udtrykt på én af to måder; enten som en gennemsnitlig forskel for den samlede patientgruppe eller som andelen af patienter, der har en fordel af behandlingen, som ligger over den klinisk relevante forskel.

Hvis der på ét effektmål ses en effektforskel, som minimum svarer til den mindste klinisk relevante forskel, har lægemidlet en klinisk merværdi (kategori 1-3) vedrørende dette effektmål.

3.2 Søgestrategi

Fagudvalget beskriver strategien for litteratursøgning i protokollen, herunder databaser for søgningen, søgetermer samt afgrænsning af litteraturen i forhold til studiedesign og sprog.

Litteratursøgningen bygger i udgangspunktet på en søgning efter publicerede randomiserede studier (lodtrækningsforsøg) gennem Medline.

Herudover skal ansøger konsultere European Medicines Agency Scientific Discussion for både det nye lægemiddel og komparator. Det er for at sikre, at der ikke er uoverensstemmelse mellem EMA's rapport og de identificerede, publicerede data. EMA's (European Medicines Agency) vurdering kan i nogle tilfælde bidrage med vigtig information om særligt bivirkningsprofilen for de involverede lægemidler. Ansøger kan bidrage med andre relevante data, som kan indgå i evalueringen. Ansøger skal argumentere for valg af data, hvis der er uoverensstemmelser mellem publicerede data og EMA's Scientific Discussion.

3.2.1 Typer af studiedesign

Medicinrådet anvender som udgangspunkt kun randomiserede studier (lodtrækningsforsøg) til at belyse effektforskelle mellem behandlinger. Det skyldes, at det er den mest valide metode til at vurdere forskelle i effekt mellem flere behandlinger. Hvis EMA's godkendelse af det nye lægemiddel/den ny indikation afviger fra dette, vil Medicinrådet overveje at inddrage andre data.

4 Den endelige ansøgning

Når Europa-Kommissionen har givet markedsføringstilladelse til det nye lægemiddel, kan virksomheden indsende den endelige ansøgning.

4.1 Fælles ansøgningskema

For at lette arbejdsgangen for ansøger, foregår ansøgning til Medicinrådet og Amgros samtidig i en fælles proces. Når ansøgningen er modtaget af Medicinrådet, videregiver Medicinrådet basisinformation om ansøger og omkostningsanalysen til Amgros. Ansøgningskemaet er en excel-fil med tre selvstændige ark.

Ark 1: Basisinformation (til både Medicinrådet og Amgros)

- Kontaktoplysninger
- Generisk- og handelsnavn for lægemidlet
- Indehaver af markedsføringstilladelse i Danmark
- Farmakoterapeutisk klasse, aktivt stof, lægemiddelform, ATC-kode (**ATC**-systemet er et system til klassifikation af lægemidler efter deres indholdsstof og virkeområde)
- Virkningsmekanisme
- Terapeutisk indikation
- Dosering inkl. evt. præmedicinering og kombinationsbehandling
- Indgivelsesmåde og administration, herunder behandlinger per år/behandlingsforløb, dosisfrekvens
- Emballagetype, pakningsstørrelser og styrker
- Overordnet beskrivelse af patientgruppen samt opdelinger af subgrupper, som det er specificeret i protokollen
 - incidens
 - prævalens
 - gennemsnitlig vægt/overfladeareal hvis relevant
 - køn
 - alder.

Ark 2: Klinisk evidens (til Medicinrådet)

- Udvælgelse af evidens
- Oversigt over studiekarakteristika for inkluderede studier
- Oversigt over baseline-karakteristika for patienterne i de kliniske studier
- Oversigt over resultater pr. effektmål (outcome) for inkluderede studier
- Komparativ analyse (direkte eller indirekte) for hvert effektmål på baggrund af inkluderede studier (HR, OR eller RR for alle outcomes).

Ark 3: Omkostningsanalyse (til Amgros)

- Omkostningsanalyse
- Estimat af budgetkonsekvenser.

4.2 Sådan udvælges evidens

Virksomheden søger og udvælger litteratur, som beskrevet i protokollen. Ansøgningen skal indeholde en søgebeskrivelse, som omfatter de udførte litteratursøgninger. I ansøgningen skal ansøger også give begrundelser for fravalg af studier, både fravalg efter gennemlæsning af titel og abstract samt fravalg efter gennemlæsning af den fulde tekst.

Søgebeskrivelsen skal sikre transparens, og den skal være så detaljeret, at man ved at følge beskrivelsen kan gentage søgningen og få nogenlunde samme resultat. Efter hver søgning skal litteraturen sorteres og vurderes. Det betyder, at studierne sammenholdes med de PICO (se afsnit 3.1), som er beskrevet i protokollen. Herefter skal ansøger udarbejde et PRISMA flowdiagram, der illustrerer, hvor mange referencer der blev fundet, og hvor mange der blev sorteret til og fra samt årsagerne hertil.

Ansøgningen skal indeholde en beskrivelse af alle afvigelser fra protokollen, og alle afvigelser skal begrundes.

4.3 Oversigt over studiekarakteristika

For alle inkluderede studier beskriver ansøger studiekarakteristika i en tabel i ansøgningsskemaet. Studiekarakteristika omfatter blandt andet

- Studiedesign
- Intervention og komparator
- Opfølgningstid (follow-up)
- Antal randomiserede patienter
- In- og eksklusionskriterier for patienter
- Andre relevante informationer.

4.4 Oversigt over baseline-karakteristika for patienterne

Baseline-karakteristika for inkluderede patienter beskrives i en tabel i ansøgningen. Det vil afhænge af sygdomsområdet, hvilke informationer, der er relevante, samt hvilken behandlingslinje der er tale om m.m. Baseline-karakteristika kan for eksempel omfatte

- Alder
- Performance-status
- Tidligere behandling
- Kønsfordeling
- Organfunktion.

4.5 Dataekstraktion

Dataekstraktion vil sige, at man henter relevant information ud af studier. Hvad der er relevant information, er defineret i de fokuserede spørgsmål og PICO i protokollen (se afsnit 3.1). Ansøger skal indføre de ekstraherede data i ansøgningsskemaet.

4.6 Sammenlignende analyse

Virksomheden skal i den endelige ansøgning præsentere en sammenlignende analyse mellem det nye lægemiddel og komparator på alle effektmål, hvor det kan lade sig gøre. Hvis der er et (eller flere) studier, som direkte sammenligner det nye lægemiddel med den valgte komparator, danner det udgangspunkt for at vurdere den kliniske merværdi. Hvis der er flere studier med samme type data, er det en fordel at udarbejde en metaanalyse.

Hvis Medicinrådet har valgt en anden komparator end den, ansøger har foretaget sammenlignende studier overfor, skal ansøger søge efter studier, der beskriver komparators effekt og bivirkninger i en relevant patientgruppe (jf. PICO). På baggrund af disse data, skal ansøger udarbejde en indirekte sammenlignende analyse. Valget af metode (f.eks. justeret indirekte analyse eller netværksmetaanalyse), afhænger af de data, som er til rådighed. Det er op til ansøger at vurdere, hvilken metode der passer til de data, der er fundet. Sekretariatet skal have mulighed for at kvalitetsvurdere alle metaanalyser og indirekte sammenligninger.

Det er derfor vigtigt, at ansøgningen beskriver de centrale valg i forhold til metoden, som er foretaget i forbindelse med analysen. Resultaterne af de komparative analyser skal angives i både absolutte og relative værdier (RR, HR eller OR).

I de tilfælde, hvor en statistisk komparativ analyse ikke kan forsvares, anvendes en narrativ analyse, og valget skal begrundes.

5 Medicinrådet vurderer ansøgningen

Sekretariatet og fagudvalget/det faglige forum kvalitetsvurderer ansøgningen, og de kan henvende sig til ansøgeren, hvis ansøgningen er mangelfuld. Hvis ansøger ikke kan komme med relevante oplysninger, kan sekretariatet udføre litteratursøgning, dataekstraktion og sammenlignende analyse på ny. Dette vil medføre, at processen sættes på pause (clock-stop). Ansøger informeres naturligvis herom.

6 Medicinrådet kategoriserer den kliniske merværdi

For at kunne vurdere de nye lægemidler er det centralt at kunne kategorisere merværdi.

De endelige kategorier for klinisk merværdi er følgende

- Kategori 1: Stor merværdi
- Kategori 2: Vigtig merværdi
- Kategori 3: Lille merværdi
- Kategori 4: Ingen merværdi
- Kategori 5: Negativ merværdi
- Kategori 6: Ikke-dokumenterbar merværdi.

Her beskriver vi metodetilgangen ved kategorisering.

Det er fagudvalget/det faglige forum, som vurderer den kliniske merværdi. Vurderingen bygger overordnet på disse fire elementer

- Vægtningen af effektmål (kritiske og vigtige)
- Vurderingen af lægemidlets absolutte effekt sammenholdt med de klinisk relevante forskelle
- Vurderingen af lægemidlets relative effekt sammenholdt med væsentlighedskriterier
- Vurderingen af evidensens kvalitet.

Vurderingen af lægemidlets kliniske merværdi foretages først per effektmål. Derefter foretages en samlet vurdering for at nå frem til en endelig kategori.

6.1 Sådan vægter Medicinrådet effektmål

Vægtningen af effektmål foretages på protokolniveau, som beskrevet i afsnit 3.1.1. Ved den samlede vurdering af klinisk merværdi (kategorisering) vil merværdien for de kritiske effektmål vægte tungere end merværdien for de vigtige effektmål. Hvis der mod forventning er grund til at afvige fra den vægtning, som er i protokollen, skal dette beskrives og begrundes.

6.2 Sådan vurderer Medicinrådet absolutte effektforskelle

I protokollen er den mindste klinisk betydende forskel defineret for hvert effektmål. Fagudvalget/det faglige forum sammenholder resultaterne fra den komparative analyse med disse definitioner for at vurdere, om effektstørrelsen på hvert enkelt effektmål repræsenterer en merværdi. Det vil sige, om effekten lever op til den mindste klinisk relevante forskel, når den bliver sammenlignet med komparators effekt. Kun hvis den mindste klinisk relevante forskel er opnået, kan fagudvalget/det faglige forum kategorisere effekten for det enkelte effektmål som havende en klinisk merværdi (kategori 1-3). Nuanceringen af den kliniske merværdi vil derfor primært bero på klinikernes vurdering af afstanden mellem den absolutte effekt og den mindste klinisk relevante forskel.

Når Medicinrådet vurderer lægemidlets merværdi i forhold til helbredsrelateret livskvalitet, tillægges de absolutte effektforskelle en større betydning. Det sker fordi, Medicinrådet ikke anvender væsentlighedskriterier for de relative effektforskelle på livskvalitetsmålinger.

6.3 Sådan vurderer Medicinrådet relative effektforskelle

6.3.1 Væsentlighedskriterier

Fagudvalget/fagligt forum tager afsæt i punkttestimat og konfidensinterval (sikkerhedsgrænse) fra den komparative analyse, når de skal vurdere den relative effekt mellem det nye lægemiddel og komparator pr. effektmål. Hvis den øvre grænse af konfidensintervallet for punkttestimatet ligger under væsentlighedskriteriet, indplaceres effekten for netop dette effektmål i en foreløbig kategori (se tabel for væsentlighedskriterier nedenfor).

Hvert effektmål er i protokolfasen placeret i en af disse fire grupper

- Dødelighed
- Alvorlige symptomer og bivirkninger
- Helbredsrelateret livskvalitet
- Ikke-alvorlige symptomer og bivirkninger.

Væsentlighedskriterierne afhænger af, hvilken type effektmål der er tale om. Overordnet set, er kravene for at opnå en stor merværdi lavere for de mest alvorlige effektmål end for de mindre alvorlige effektmål. Væsentlighedskriterierne er baseret på grænseværdier for relative effekter defineret af Institute for Quality and Efficiency in Healthcare, IQWiG (*General Methods - Version 4.2. IQWiG. April 2015*)

Tabellen viser de specifikke væsentlighedskriterier for kategori 1-3 for hver gruppe af effektmål. Helbredsrelateret livskvalitet vurderes ikke ved brug af væsentlighedskriterierne, og fremgår derfor ikke af tabellen.

			Væsentlighedskriterier pr. effektmålsgruppe*		
			Dødelighed	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Ikke-alvorlige symptomer og bivirkninger
Foreløbig kategori	1	Stor merværdi	0,85	0,75 og risiko $\geq 5\%$ ^a	Ikke muligt
	2	Vigtig merværdi	0,95	0,90	0,80
	3	Lille merværdi	1,00	1,00	0,90

* Øvre grænse for konfidensintervallet for den relative effekt (relativ risiko, odds ratio eller hazard ratio) må ikke overskride væsentlighedskriteriet for at kvalificere til den foreløbige kategori.

^a Risikoen skal være > 5 % i mindst én af de sammenlignede grupper.

Tabellen viser, at kravene til vigtig og stor merværdi er lavere for dødelighed end for alvorlige bivirkninger og symptomer. Enhver statistisk signifikant reduktion i dødelighed eller alvorlige symptomer og bivirkninger vil dog som minimum vurderes som lille merværdi. Dette afspejles i, at øvre grænse for konfidensintervallet ikke må overskride 1,00. For både dødelighed og alvorlige symptomer og bivirkninger gælder, at risikoen skal være > 5 % i mindst én af de sammenlignede grupper, for at forskellen kan føre til en kategori 1 – stor merværdi. Hermed får forekomsten på befolkningsniveau betydning for kategoriseringen.

En reduktion i ikke- alvorlige symptomer og bivirkninger kan aldrig føre til en kategori 1 – stor merværdi. Væsentlighedskriteriet begynder her ved 0,90. Det betyder, at selv statistisk signifikante forskelle, hvor øvre konfidensgrænse overskrider 0,90, skal kategoriseres som ingen merværdi.

Ved at anvende den øvre grænse for konfidensintervallet som et udgangspunkt for den foreløbige kategori tager man højde for en del af usikkerheden ved punkttestimatet. I nogle tilfælde kan der være gode forklaringer på, at konfidensintervallet er bredt (f.eks. etiske eller praktiske årsager til at lægemidlet er testet i en relativt lille gruppe patienter, eller hvis studiet har en lang opfølgning). Konfidensintervallet skal derfor altid sammenholdes med punkttestimatet, når kategorien for merværdi pr. effektmål skal vurderes.

6.3.2 Kategori 4-6

For effektmål, hvor den øvre grænse for konfidensintervallet overskrider væsentlighedskriteriet for kategori 3, vurderer man, at lægemidlet ikke har en merværdi i forhold til komparator. Effektmålet vil derfor kun kunne tildeles kategori 4-6

- Kategori 4: Ingen merværdi sammenlignet med standardbehandling/ andre behandlinger (dokumenterbar ligeværdig behandling)
- Kategori 5: Negativ merværdi sammenlignet med standardbehandling/ andre behandlinger (dokumenterbar negativ merværdi af nyt lægemiddel).
- Kategori 6: Ikke-dokumenterbar merværdi sammenlignet med standardbehandling/ andre behandlinger (effektforskel som ikke kan kvantificeres, fordi det videnskabelige data grundlag ikke tillader dette).

Kategori 4 vil i udgangspunktet være relevant i tilfælde, hvor den øvre grænse for konfidensintervallet overlapper 1,00 (svarende til en ikke-signifikant forskel mellem de to lægemidler). Hvis hele konfidensintervallet ligger over 1,00, betyder det, at komparator er statistisk signifikant bedre end det nye lægemiddel. Dermed kan effekten placeres som kategori 5. I nogle tilfælde vil evidensen for en klinisk merværdi på de enkelte effektmål være så lille, at det ikke er muligt at vurdere, om det nye lægemiddel reelt tilbyder en klinisk merværdi for patienterne i forhold til allerede eksisterende behandling, altså komparator. I disse tilfælde anvendes kategori 6.

6.4 Sådan vurderer Medicinrådet den kliniske merværdi for de enkelte effektmål

For hvert effektmål kategoriseres lægemidlets kliniske merværdi efter følgende fremgangsmåde

1. Estimatet for effektforskel i absolutte værdier sammenholdes med den mindste klinisk relevante forskel, som er defineret i protokollen. Hvis effekten er lige så stor eller større end den mindste klinisk relevante forskel, kan lægemidlet kategoriseres som havende en merværdi (kategori 1-3)
2. For den estimerede relative effektforskel (HR, OR eller RR), sammenholdes den øvre grænse for konfidensintervallet med væsentlighedskriteriet for at vurdere, hvilken kategorisering den relative effektforskel umiddelbart svarer til. Konfidensintervallet sammenholdes med punkttestimatet og fagudvalget/fagligt forum vurderer, om der er væsentlige forklaringer på konfidensintervallets bredde, som kan give anledning til at rykke på den foreløbige kategori
3. Den endelige kategori for det enkelte effektmål fastsættes ved at sammenholde vurderingerne af den absolutte og relative effektforskel.

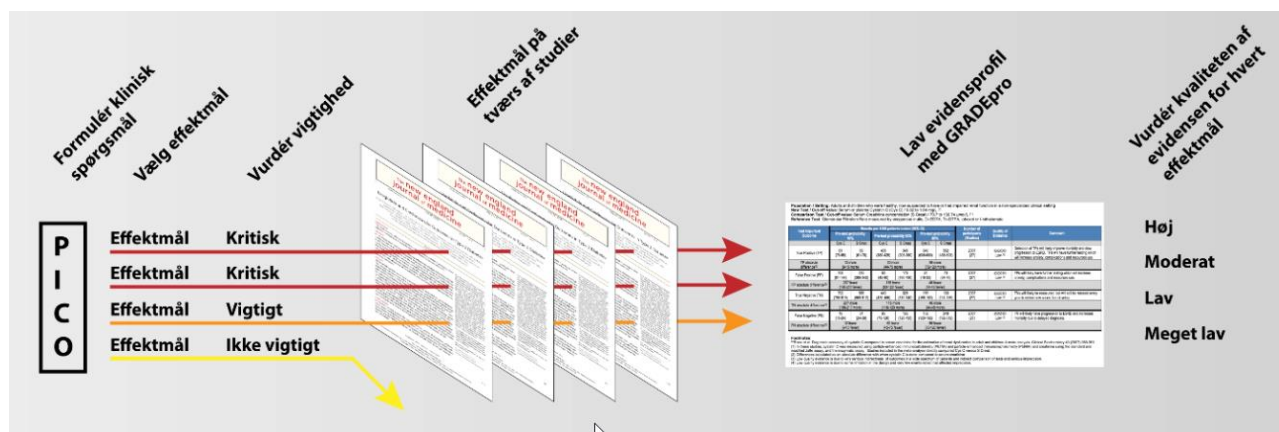
6.5 Sådan vurderer Medicinrådet evidensens kvalitet

Når lægemidlets kliniske merværdi er blevet kategoriseret pr. effektmål, vurderer sekretariatet og fagudvalget evidensens kvalitet.

Evidensens kvalitet kan her forstås som *tiltroen til den estimerede effekt*. Til det formål anvendes metoden GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation system). GRADE er et internationalt brugt system til bl.a. at vurdere kvaliteten af evidens og styrken på anbefalinger på en systematisk og transparent måde. Når Medicinrådet vurderer klinisk merværdi for nye lægemidler, anvendes kun de elementer af GRADE, som relaterer til vurderingen af evidensens kvalitet.

6.4.1 GRADE systemet overordnet

GRADE systemet adskiller sig fra andre evidensvurderingssystemer ved, at kvaliteten af evidensen vurderes pr. effektmål på tværs af studier. Det betyder, at man for hvert effektmål, samler alle de tilgængelige data fra de inkluderede studier, og vurderer kvaliteten for den samlede mængde af evidens for effektmålet; og altså ikke for hvert enkelt studie for sig. Når evidensens kvalitet er vurderet for hvert enkelt effektmål, kan den samlede kvalitet af evidensen for det kliniske spørgsmål vurderes. Dette gøres ved at sammenholde kvaliteten pr. effektmål med vigtigheden af effektmålene. Evidensens kvalitet er ved vurderingen af nye lægemidlers kliniske merværdi et udtryk for, hvor sikker man er på den angivne kategori.



Evidensen vurderes i forhold til fem domæner, der har betydning for tiltroen til effektestimatet

- Risiko for bias
- Inkonsistens
- Unøjagtighed (imprecision)
- Indirekte evidens (indirectness)
- Risiko for publikationsbias.

Svækker domænet tiltroen til evidensen lidt, nedgraderes ét niveau (eksempelvis fra moderat til lav). Svækker det tiltroen til evidensen meget, nedgraderes to niveauer (eksempelvis fra høj til lav). Som udgangspunkt har vi høj tiltro til evidens fra randomiserede forsøg (lodtrækningsforsøg). Vurderingen præsenteres i en evidensprofil.

De følgende afsnit er en kort gennemgang af GRADE, og hvordan værktøjet anvendes i forbindelse med vurderingen af nye lægemidlers kliniske merværdi. Hvis du vil have mere udførlig information, kan du læse videre på GRADE working groups hjemmeside, hvor der blandt andet er links til en artikelserie i Journal of Clinical Epidemiology, som gennemgår de forskellige aspekter af GRADE processen (se www.gradeworkinggroup.org).

6.4.2 De fem domæner til vurdering af evidensens kvalitet

Risiko for bias

Til vurdering af risiko for bias anvendes Cochrane's Risk of Bias Tool til både randomiserede studier (lodtrækningsforsøg) og observationelle studier (databasestudier).

Cochrane Risk of Bias Tool til randomiserede studier vurderer risikoen for bias på baggrund af

- Metoden for randomisering/allokering
- Graden af blinding (blinding af patienter, investigator og/eller outcome assessors)
- Håndtering af manglende data
- Selektiv rapportering af resultater (manglende data på primære eller sekundære effektmål)
- Andre former for risiko for bias i de inkluderede studier.

Cochrane Risk of Bias Tool til observationelle studier vurderer risikoen for

- Mangelfulhed i inklusionskriterier
- Fejl i målinger af eksponering eller effektmål
- Fejl i forhold til at justere for confounding
- Ufuldstændig follow-up i studiet.

Inkonsistens

Inkonsistens betyder, at der er en uforklarlig og betydelig forskellighed i effektestimater på tværs af studier. Når sekretariatet og fagudvalget vurderer inkonsistens tages altid udgangspunkt i estimater for den relative effektforskel (HR, RR eller OR). Inkonsistens kan f.eks. skyldes forskelle i patientgruppernes karakteristika, interventionerne, behandling i kontrolgruppen eller definition af effekter. Hvis sekretariatet og fagudvalget ikke kan finde en naturlig forklaring på forskellene i effektestimater, nedgraderes evidensens kvalitet.

Indirekte evidens

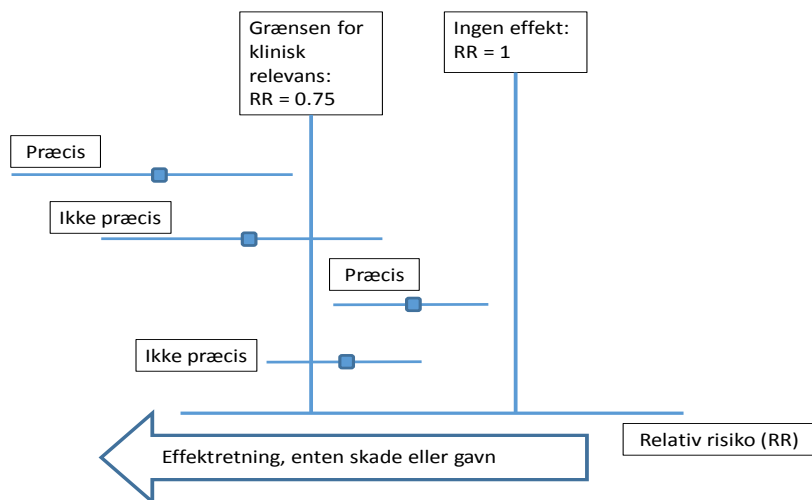
Der kan være to årsager til, at evidensen betragtes som indirekte

1. Man ønsker at sammenligne to lægemidler over for hinanden, men de enkelte lægemidler er kun sammenlignet overfor placebo eller anden behandling.
2. Der er forskelle i patientgruppens karakteristika, interventionen, kontrolgruppen eller den måde effekterne er målt på mellem det kliniske spørgsmål og studierne.

Hvis evidensen ikke relaterer sig direkte til de kliniske spørgsmål, nedgraderes evidensens kvalitet.

Unøjagtighed

Det vurderes, om konfidensintervallet overlapper den mindste klinisk relevante forskel, og om man ville komme med forskellige anbefalinger i hver sin ende af konfidensintervallet. Hvis effekttestimatet er unøjagtigt, dvs. konfidensintervallet er bredt, nedgraderes evidensens kvalitet.



Publikationsbias

Der foretages en nedgradering, hvis der er tegn på publikationsbias (manglende publicering af hele studier) eller selektiv rapportering af effekter (kun de mest positive rapporteres).

6.4.3 Definition af tiltroen til det enkelte effekttestimat

Før den overordnede vurdering af evidensens kvalitet, foretages en evidensvurdering pr. effektmål. I GRADE opererer man med fire niveauer for kvaliteten af evidensen:

Høj (⊕⊕⊕⊕)

Vi er meget sikre på, at den sande effekt ligger tæt på den estimerede effekt.

Moderat (⊕⊕⊕○)

Vi er moderat sikre på den estimerede effekt. Den sande effekt ligger sandsynligvis tæt på denne, men der er en mulighed for, at den er væsentligt anderledes.

Lav (⊕⊕○○)

Vi har begrænset tiltro til den estimerede effekt. Den sande effekt kan være væsentligt anderledes end den estimerede effekt.

Meget lav (⊕○○○)

Vi har meget ringe tiltro til den estimerede effekt. Den sande effekt vil sandsynligvis være væsentligt anderledes end den estimerede effekt.

6.4.4 Sådan vurderes den overordnede evidenskvalitet

Når tiltroen til de enkelte effektestimater er vurderet på effektmål-niveau, vurderer sekretariatet og fagudvalget den samlede tiltro til evidensen på tværs af effektmål. Det

overordnede niveau afgøres af de effektmål, der er defineret som kritiske. Det overordnede evidensniveau fastsættes som udgangspunkt efter det lavest vurderede kritiske effektmål.

6.5 Samlet vurdering af den kliniske merværdi

Den samlede kategorisering af lægemidlets merværdi er en delvist kvalitativ proces, hvor fagudvalget/fagligt forumsammenholder kategoriseringerne af de enkelte effektmål for at danne et samlet overblik over lægemidlets effekter og bivirkninger samt effekt på livskvalitet i forhold til komparator. Ved den samlede kategorisering vil de individuelle kategoriseringer for de kritiske effektmål blive vægtet højere end de vigtige effektmål. Fagudvalget/fagligt forum beskriver vurderingen detaljeret og transparent, inklusiv begrundelserne for den endelige kategori.

Fagudvalget/fagligt forum angiver også evidensniveauet sammen med den kategori, som lægemidlets kliniske merværdi tildeles. Et eksempel på kategorisering kan se sådan ud

- **Kategori 2 ⊕⊕⊕○** - Lægemidlet vurderes at tilbyde patienterne en vigtig merværdi sammenlignet med standardbehandling. Evidensen som ligger til grund for denne kategorisering er af moderat kvalitet.

Hvis der er særligt gode grunde til at tage andre informationer i betragtning end de foreløbige kategoriseringer for hvert effektmål, skal dette være særdeles velargumenteret og tydeligt beskrevet. Det kan f.eks. være i tilfælde, hvor man har en velbegrundet forventning om, at den kliniske effekt er enten større eller mindre i daglig klinisk praksis på grund af en høj grad af indirekte evidens fra de kliniske studier (f.eks. på grund af højt selekteret studiepopulation).

På den måde vil alle overvejelser, som ligger til grund for en samlet kategorisering af lægemidlets kliniske merværdi, være transparent beskrevet i Medicinrådets rapport.

7 Rapporten om klinisk merværdi bliver godkendt

Medicinrådets sekretariat samler og sammenfatter udkast til den endelige rapport om den fælles regionale vurdering af klinisk merværdi af nye lægemidler. Fagudvalget/det faglige forum kommenterer, redigerer udkastet og godkender det endelige udkast til rapport og kategorisering, som de fremlægger for Medicinrådet på et møde.

Når Medicinrådet har godkendt rapporten og kategoriseringen, sender de den til ansøger i høring. Fagudvalget/fagligt forum drøfter ansøgers høringssvar, og vurderer, om der skal ændres i argumentationen og/eller kategoriseringen. Hvis høringen medfører ændringer i kategoriseringen, skal Medicinrådet diskutere den reviderede rapport på et af sine møder. Ændringer i rapporten, som ikke påvirker kategoriseringen, kan drøftes per e-mail.

Medicinrådet offentliggør rapporten, når den er endeligt godkendt. Samtidig offentliggør Medicinrådet den version, som blev sendt i høring hos ansøger, ansøgers høringssvar samt ansøgningen (eventuelt uden fortrolige data).