

Høringsutgave 21.06.2017

# **Retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler**

Gyldig fra 01.01.2018

## Innledning

Retningslinjene for dokumentasjonsgrunnlag for hurtige metodevurderinger av legemidler reflekterer de vedtatte prinsippene for prioritering som er beskrevet i Meld. St. 34 (2015-2016) (1), heretter kalt Prioriteringsmeldingen. Retningslinjene er hjemlet i legemiddelforskriften og blåreseptforskriften.

Statens legemiddelverk har hatt retningslinjer for legemiddeløkonomiske analyser siden 2002. Retningslinjene kommer her i utvidet og oppdatert versjon, som gjenspeiles i nytt navn: «Retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtige metodevurderinger av legemidler».

Retningslinjene skal brukes ved utarbeidelse av dokumentasjon til hurtige metodevurderinger av legemidler for beslutninger om offentlig finansiering i hhv. folketrygden og spesialisthelsetjenesten (Nye metoder). En sentral målgruppe for retningslinjene er derfor aktører som utarbeider og sender inn slik dokumentasjon.

Et viktig formål med oppdateringen er å gjøre dem tilpasset de vedtatte prinsippene i Prioriteringsmeldingen. De nye retningslinjene er strammet opp i formen for å gjøre kravene som stilles til dokumentasjonen tydeligere. Hensikten er at dette vil lette innsendelse av dokumentasjon og begrense behovet for å etterspørre ytterligere dokumentasjon. Metodevurderingene og de tilhørende retningslinjene gjelder på gruppenivå. De er ikke rettet mot det praktisk-kliniske nivå hvor det tas beslutninger om hvilken behandling den enkelte pasient skal tilbys.

Tiltak i helsetjenesten skal vurderes ut fra tre prioriteringskriterier – nyttekriteriet, ressurskriteriet og alvorlighetskriteriet. Prioriteringskriteriene skal vurderes samlet og veies mot hverandre. Det skal beregnes en kostnad-effektbrøk som viser ressursbruk i forhold til nytte. Dette gjøres i en helseøkonomisk analyse, som regel ved bruk av en helseøkonomisk modell. Kostnad-effektbrøken skal vurderes opp mot alvorligheten av den aktuelle tilstanden/sykdommen. Jo mer alvorlig en tilstand er, jo høyere kostnad-effektbrøk kan aksepteres. Kapitlene 2-8 dekker nyttekriteriet. Nyten skal måles i kvalitetsjusterte leveår. Dette avhenger av relativ effekt kombinert med data for helserelatert livskvalitet. Kapitlene 9 og 10 dekker ressurskriteriet og beregningen av kostnad-effektbrøk. Kapittel 11 dekker alvorlighetskriteriet. Kapittel 12 og 13 dekker hhv. usikkerhet og budsjettkonsekvenser, to sentrale faktorer som skal inngå i den skjønsmessige totalvurderingen.

En totalvurdering av tiltak er basert på metodevurderinger og enkelte skjønsmessige vurderinger. Dette er særlig knyttet til vurderinger av kvaliteten og usikkerheten knyttet til dokumentasjonen, samt til de totale budsjettkonsekvensene.

I blåreseptforskriften § 1b fremgår det at folketrygden kun yter stønad til dekning av utgifter til legemidler som skal brukes til behandling av alvorlige sykdommer eller av risikofaktorer som med høy sannsynlighet vil medføre eller forverre alvorlig sykdom, og der det er behov eller risiko for gjentatt behandling over en langvarig periode. Disse kriteriene må også være oppfylt før et legemiddel kan finansieres over blåreseptordningen.

I de foreliggende retningslinjene legges det frem krav og gis anbefalinger om hvordan de tre prioriteringskriteriene (nytte, ressursbruk og alvorlighetsgrad), samt budsjettkonsekvenser skal dokumenteres. Retningslinjene beskriver foretrukne metoder for utarbeidelse av dokumentasjon som sendes inn til metodevurderinger. Eventuelle avvik fra metodekrav og anbefalinger i innsendelse

av dokumentasjon skal alltid begrunnes. Disse retningslinjene beskriver *ikke* hvordan Statens legemiddelverk vurderer dokumentasjonen.

Tilhørende mal for innsending av dokumentasjon skal benyttes (denne er tilgjengelig på [www.legemiddelverket.no](http://www.legemiddelverket.no)).

Retningslinjene vil kunne oppdateres ved behov, f.eks. dersom nye føringer, ny kunnskap og erfaring m.m. tilsier det.

De reviderte retningslinjene er gyldige f.o.m. 1. januar 2018.

Etter mandat fra Helse- og omsorgsdepartementet har Statens legemiddelverk utarbeidet retningslinjene i samråd med en tverretattlig arbeidsgruppe bestående av representanter fra Folkehelseinstituttet, Helsedirektoratet, de fire regionale helseforetakene og Sykehusinnkjøp HF Div LIS.

Statens legemiddelverk vil rette en stor takk til arbeidsgruppen og andre som har deltatt i utarbeiding av retningslinjene samt til alle som har bidratt i høringsrunden med diskusjoner, innspill og kommentarer.

Statens legemiddelverk 01.01.2018.

# Innholdsfortegnelse

|                                                                                               |           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| INNLEDNING                                                                                    | 2         |
| INNHALDSFORTEGNELSE                                                                           | 4         |
| ORDLISTE                                                                                      | 9         |
| <b>1 GENERELT OM INNSEENDING AV DOKUMENTASJON</b>                                             | <b>12</b> |
| 1.1 Mal                                                                                       | 12        |
| 1.2 Komparator                                                                                | 12        |
| 1.3 Helseøkonomisk modell                                                                     | 12        |
| 1.4 Referanser                                                                                | 12        |
| 1.5 Ansvarsforhold                                                                            | 12        |
| 1.6 Språk                                                                                     | 12        |
| 1.7 Taushetsplikt                                                                             | 12        |
| <b>2 BESKRIVELSE AV PROBLEMSTILLING</b>                                                       | <b>13</b> |
| <b>3 BESKRIVELSE AV LEGEMIDLET OG BRUKSOMRÅDET</b>                                            | <b>13</b> |
| 3.1 Sykdommen og norsk klinisk praksis                                                        | 13        |
| 3.2 Beskrivelse av legemidlet                                                                 | 13        |
| 3.3 Pasientpopulasjon og legemidlets plass i behandlingen i norsk klinisk praksis             | 13        |
| 3.4 Valg av komparator                                                                        | 14        |
| 3.4.1 Hovedregel                                                                              | 14        |
| 3.4.2 Flere sammenligningsalternativer                                                        | 14        |
| 3.4.3 Komparator er ikke tidligere vurdert av Statens legemiddelverk                          | 14        |
| 3.4.4 Komparator er tidligere vurdert som ikke kostnadseffektiv av Statens legemiddelverk     | 14        |
| <b>4 LITTERATURSØK OG UTVELGELSE AV RELEVANT DOKUMENTASJON</b>                                | <b>15</b> |
| 4.1 Litteratursøk                                                                             | 15        |
| <b>5 DOKUMENTASJON AV KLINISK EFFEKT OG SIKKERHET</b>                                         | <b>16</b> |
| 5.1 Beskrivelse av aktuelle studier som er relevante for problemstillingen/ metodevurderingen | 16        |
| 5.2 Kvalitetsvurdering av de anvendte studiene                                                | 16        |

|            |                                                                                              |           |
|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>5.3</b> | <b>Beskrivelse av bivirkninger som er relevante for problemstillingen/ metodevurderingen</b> | <b>16</b> |
| <b>5.4</b> | <b>Studier som pågår</b>                                                                     | <b>17</b> |
| <b>6</b>   | <b>DOKUMENTASJON AV RELATIV EFFEKT</b>                                                       | <b>18</b> |
| <b>6.1</b> | <b>Metoder for dokumentasjon av relativ effekt og sikkerhet</b>                              | <b>18</b> |
| 6.1.1      | Generelt                                                                                     | 18        |
| 6.1.2      | Direkte sammenligninger                                                                      | 18        |
| 6.1.3      | Parvise indirekte sammenligninger                                                            | 18        |
| 6.1.4      | Nettverksmetaanalyser (NMA)                                                                  | 18        |
| 6.1.5      | Andre statistiske metoder                                                                    | 18        |
| 6.1.6      | Bruk av Real World Data (RWD)                                                                | 19        |
| <b>6.2</b> | <b>Framskrivning av effekt</b>                                                               | <b>19</b> |
| <b>7</b>   | <b>DOKUMENTASJON AV HELSERELATERT LIVSKVALITET</b>                                           | <b>20</b> |
| <b>7.1</b> | <b>Instrumenter for måling av helserelatert livskvalitet</b>                                 | <b>20</b> |
| <b>7.2</b> | <b>Tariffer for verdsetting av helserelatert livskvalitet</b>                                | <b>20</b> |
| <b>7.3</b> | <b>Overføring (mapping) av livskvalitetsdata</b>                                             | <b>20</b> |
| <b>7.4</b> | <b>Aldersjustering av livskvalitetsvekter</b>                                                | <b>21</b> |
| <b>7.5</b> | <b>Ulike behandlingsspesifikke livskvalitetsvekter for samme tilstand</b>                    | <b>21</b> |
| <b>7.6</b> | <b>Virkning på pårørendes helserelaterte livskvalitet</b>                                    | <b>21</b> |
| <b>8</b>   | <b>EFFEKT-, BIVIRKNINGS- OG LIVSKVALITETSDATA SOM BENYTTES SOM INPUT TIL MODELLEN</b>        | <b>22</b> |
| <b>8.1</b> | <b>Sammenheng mellom studiene, norsk klinisk praksis og modellering</b>                      | <b>22</b> |
| <b>8.2</b> | <b>Presentasjon</b>                                                                          | <b>22</b> |
| <b>9</b>   | <b>HELSEØKONOMISKE ANALYSER</b>                                                              | <b>23</b> |
| <b>9.1</b> | <b>Analysemetoder</b>                                                                        | <b>23</b> |
| 9.1.1      | Kostnad per QALY-analyse                                                                     | 23        |
| 9.1.2      | Kostnadsminimeringsanalyse                                                                   | 23        |
| <b>9.2</b> | <b>Analyseperspektiv</b>                                                                     | <b>23</b> |
| <b>9.3</b> | <b>Ressursbruk og kostnader</b>                                                              | <b>23</b> |
| 9.3.1      | Forbruk av varer og tjenester                                                                | 23        |
| 9.3.2      | Tidsbruk for pasienter                                                                       | 25        |
| 9.3.3      | Framskrivning av enhetskostnader                                                             | 25        |
| <b>9.4</b> | <b>Nåverdiberegning og diskontering</b>                                                      | <b>25</b> |
| <b>10</b>  | <b>MODELLERING</b>                                                                           | <b>26</b> |

|             |                                                               |    |
|-------------|---------------------------------------------------------------|----|
| 10.1        | Modellering av endepunkter                                    | 26 |
| 10.2        | Sekvensmodellering                                            | 26 |
| 10.3        | Tidshorisont                                                  | 26 |
| 11          | BEREGNING AV ALVORLIGHETSGRAD                                 | 28 |
| 11.1        | Type økonomiske analyser                                      | 28 |
| 11.2        | Behandlende tiltak                                            | 28 |
| 11.3        | Tiltak som behandler flere sykdommer/tilstander               | 28 |
| 11.4        | Kalibrering av to datakilder - nivåjustering                  | 28 |
| 11.5        | Forebyggende tiltak                                           | 29 |
| 11.5.1      | Tilfelle 1 - Det forebygges mot kun én sykdom/ tilstand       | 29 |
| 11.5.2      | Tilfelle 2. Det forebygges mot flere sykdommer/tilstander     | 29 |
| 11.6        | Komorbiditet og bivirkninger                                  | 30 |
| 12          | USIKKERHET                                                    | 31 |
| 12.1        | Terminologi ved usikkerhet                                    | 31 |
| 12.2        | Behandling av usikkerhet i analysene                          | 31 |
| 12.2.1      | Deterministiske sensitivitetsanalyser                         | 31 |
| 12.2.2      | Probabilistiske sensitivitetsanalyser (PSA)                   | 32 |
| 13          | BUDSJETTKONSEKVENSER                                          | 33 |
| 13.1        | Metodevurderinger for forhåndsgodkjent refusjon               | 33 |
| 13.1.1      | Budsjettkonsekvenser for folketrygdens legemiddelbudsjett     | 33 |
| 13.1.2      | Budsjettkonsekvenser for helse- og omsorgstjenesten samlet    | 34 |
| 13.2        | Metodevurderinger for sykehuslegemidler (i Nye metoder)       | 35 |
| 14          | REFERANSER                                                    | 36 |
| APPENDIKS 1 | DOKUMENTASJON AV RELATIV EFFEKT VED INDIREKTE SAMMENLIGNINGER | 38 |
| 1.1         | GENERELT                                                      | 38 |
| 1.2         | LITTERATURSØK                                                 | 38 |
| 1.3         | FORUTSETNINGER                                                | 38 |
| 1.4         | STATISTISKE METODER                                           | 38 |

|             |                                                                                           |    |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| APPENDIKS 2 | BRUK AV FORLØPSDATA I HELSEØKONOMISKE ANALYSER                                            | 40 |
| 2.1         | INNLEDNING                                                                                | 40 |
| 2.2         | PARAMETRISERING AV DATA FRA KLINISKE STUDIER                                              | 40 |
| 2.2.1       | INTERN VALIDITET – TILPASNING TIL KLINISKE DATA                                           | 41 |
| 2.2.2       | EKSTERN VALIDITET - PLAUSIBILITETEN TIL EKSTRAPOLERT DEL AV KURVE                         | 41 |
| 2.2.3       | ALGORITME OG IMPLEMENTERING I DEN HELSEØKONOMISKE MODELL                                  | 42 |
| 2.3         | STUDIER DER PASIENTER KAN BYTTE OVER TIL AKTIV (NY) INTERVENSJON                          | 43 |
| APPENDIKS 3 | LIVSKVALITETSDATA                                                                         | 45 |
| 3.1         | SJEKKLISTE FOR EGNETHET AV EQ-5D                                                          | 45 |
| 3.2         | EKSEMPEL PÅ ALDERSJUSTERING AV FREMTIDIG FORVENTET HELSETILSTAND MED MULTIPLIKATIV METODE | 45 |
| APPENDIKS 4 | ALVORLIGHETSBEREGNINGER                                                                   | 48 |
| 4.1         | DETALJERT FREMGANGSMÅTE FOR BEREGNING AV APT VED BEHANDLENDE                              | 48 |
| 4.1.1       | ALDER                                                                                     | 48 |
| 4.1.2       | FORVENTEDE GJENVÆRENDE QALYS FOR GJENNOMSNITTSBEFOLKNINGEN                                | 48 |
| 4.1.3       | PROGNOSE                                                                                  | 48 |
| 4.1.4       | ABSOLUTT PROGNOSETAP                                                                      | 49 |
| 4.2         | EKSEMPLER – BEREGNING AV ALVORLIGHETSGRAD VED BEHANDLENDE TILTAK                          | 49 |
| 4.2.1       | EKSEMPEL PÅ BEREGNING AV ABSOLUTT PROGNOSETAP VED SYKDOM A.                               | 49 |
| 4.2.2       | EKSEMPEL PÅ BEREGNING AV ABSOLUTT PROGNOSETAP VED SYKDOM B.                               | 50 |
| 4.3         | EKSEMPEL PÅ KALIBRERING AV TO DATAKILDER - NIVÅJUSTERING                                  | 50 |
| 4.4         | EKSEMPLER - BEREGNING AV ALVORLIGHETSGRAD VED FOREBYGGENDE TILTAK                         | 51 |

|       |                                                                                                                             |    |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 4.4.1 | NYTT TILTAK SOM FOREBYGGER ÉN TYPE SYKDOM. _____                                                                            | 51 |
| 4.4.2 | NYTT TILTAK SOM FOREBYGGER TO TYPER SYKDOMMER, A OG B – BEREKNING AV VEID<br>ABSOLUTT PROGNOSETAP _____                     | 52 |
| 4.5   | BEGRUNNELSE FOR FORESLÅTT PRINSIPP FOR VEID APT VED TILTAK SOM FOREBYGGER<br>OG/ELLER BEHANDLER FLERE TYPER SYKDOMMER _____ | 52 |
| 4.6   | FORVENTEDE GJENVÆRENDE QALYS I DEN GENERELLE BEFOLKNINGEN. _____                                                            | 53 |

## Ordliste

| Forkortelse     | Forklaring                                                                                                                                             |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| AFT             | Accelerated failure time model                                                                                                                         |
| AIC             | Akaike's Information Criteria                                                                                                                          |
| APT             | Absolutt prognosetap                                                                                                                                   |
| AUP             | Apotekets maksimale utsalgspris                                                                                                                        |
| BIC             | Bayesian Information Criteria                                                                                                                          |
| BSC             | Best supportive care                                                                                                                                   |
| CCTR            | The Cochrane Controlled Trials Register                                                                                                                |
| CEA             | Cost-effectiveness analysis<br>Kostnad effektanalyse                                                                                                   |
| CEAC            | Cost-effectiveness acceptability curves                                                                                                                |
| CrI             | Credible intervals<br>Kredibilitetsintervaller                                                                                                         |
| Crossover study | En type klinisk forsøk som sammenlikner to eller flere tiltak hvor deltakerne når de er ferdig med én type behandling, bytter til en annen behandling. |
| DSU             | Decision Support Unit                                                                                                                                  |
| EQ-5D           | EuroQoL- 5 dimensions                                                                                                                                  |
| EVPI            | Expected value of perfect information                                                                                                                  |
| EVPII           | Expected value of perfect parameter information                                                                                                        |
| Forest plot     | En grafisk presentasjon av individuelle resultater fra hver studie som er inkludert i en statistisk analyse, sammen med resultatet av analysen.        |
| Funnel plots    | En grafisk figur som viser en studies presisjon i forhold til studiens størrelse. Figuren kan brukes til å vurdere om det er en sammenheng             |

|            |                                                                                                                                                                                                                                                               |
|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|            | mellom studiens størrelse og behandlingseffekten.                                                                                                                                                                                                             |
| GRADE      | Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (en metode for å vurdere kvaliteten på dokumentasjonen).                                                                                                                                    |
| Helfo      | Helseøkonomiforvaltningen                                                                                                                                                                                                                                     |
| HR         | Hazard ratio                                                                                                                                                                                                                                                  |
| HRQoL      | Health related quality of life                                                                                                                                                                                                                                |
| HTA        | Health technology assessment<br>Metodevurdering                                                                                                                                                                                                               |
| ICER       | Incremental cost-effectiveness ratio<br>Inkrementell kostnads-effekt rate                                                                                                                                                                                     |
| IPD        | Individuelle pasientdata                                                                                                                                                                                                                                      |
| ISF        | Innsatsstyrt finansiering                                                                                                                                                                                                                                     |
| ITT        | Intention-to-treat                                                                                                                                                                                                                                            |
| Jadad skår | Et tall som uttrykker den metodiske kvaliteten på en klinisk studie. "Jadad scoring", også kalt "Oxford quality scoring system", er en prosedyre for å vurdere den metodiske kvaliteten på en klinisk studie. Jo høyere skåre, desto bedre metodisk kvalitet. |
| KM         | Kaplan-Meier                                                                                                                                                                                                                                                  |
| KOL        | Key opinion leader                                                                                                                                                                                                                                            |
| LIS        | Legemiddelinnkjøpssamarbeid                                                                                                                                                                                                                                   |
| LYG        | Life years gained                                                                                                                                                                                                                                             |
| MAIC       | Matching Adjusted Indirect Comparisons                                                                                                                                                                                                                        |
| MeSH       | Medical Subject Headings<br>MeSH emneord                                                                                                                                                                                                                      |
| MTC        | Mixed treatment comparison                                                                                                                                                                                                                                    |
| n eff      | Effective sample size                                                                                                                                                                                                                                         |

|                         |                                                                                                                                                   |
|-------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| NICE                    | National Institute for Health and Care Excellence                                                                                                 |
| NMA                     | Network meta analysis<br>Nettverksmetaanalyse                                                                                                     |
| OS                      | Overall survival<br>Totaloverlevelse                                                                                                              |
| outliers                | Utliggere                                                                                                                                         |
| Baseline karakteristika | Verdier av demografiske, kliniske eller andre variabler som blir innhentet fra hver deltaker ved oppstarten av et forsøk, før tiltaket blir gitt. |
| PFS                     | Progression free survival<br>Progresjonsfri overlevelse                                                                                           |
| PH                      | Proporsjonal hasard                                                                                                                               |
| PICO                    | Patient, intervention, comparator and outcomes.<br>Pasientpopulasjon, intervensjon, komparator og utfallsmål.                                     |
| PSA                     | Probabilistiske sensitivitetsanalyser                                                                                                             |
| QALYs                   | Quality Adjusted Life Years<br>Kvalitetsjusterte leveår                                                                                           |
| RCT                     | Randomized controlled trial<br>Randomisert kontrollert studie                                                                                     |
| RHF                     | Regionale helseforetak                                                                                                                            |
| ROPE                    | Region of practical equivalence                                                                                                                   |
| RWD                     | Real World Data                                                                                                                                   |
| SSB (KOSTRA)            | Statistisk sentralbyrå (Kommune-Stat-Rapportering)                                                                                                |
| STC                     | Simulated Treatment Comparisons                                                                                                                   |
| TTE                     | Time-to-event<br>Tid til hendelse                                                                                                                 |
| Vol                     | Value-of-information analysis                                                                                                                     |

# 1 Generelt om innsending av dokumentasjon

## 1.1 Mal

Det er utarbeidet en mal for innsending av dokumentasjon som er publisert på Legemiddelverkets nettsider ([www.legemiddelverket.no](http://www.legemiddelverket.no)). Benytt malen ved utarbeidelse og innsendelse av dokumentasjon. I malen er det en rekke tabeller og oversikter som krever at innsender oppsummerer informasjon fra ulike deler av dokumentasjonspakken. Det er anledning til å sende inn vedlegg i tillegg til malen.

## 1.2 Komparator

I den helseøkonomiske analysen som inngår i metodevurderingen skal forskjeller i effekt (og nytte) og ressursbruk mellom intervensjon og komparator(er) belyses. Det er derfor viktig at det relevante sammenligningsalternativet blir benyttet i analysen. Prinsipper for valg av komparator er omtalt i kapittel 3.4. Ta kontakt med Statens legemiddelverk for veiledende samtaler dersom det er tvil om valg av sammenligningsalternativ.

## 1.3 Helseøkonomisk modell

Den helseøkonomiske modellen må være designet og tilrettelagt slik at man kan belyse alle de mest sannsynlige scenarioene. Det er derfor viktig at valg av tidshorisont, valg av populasjoner (evt. sub-grupper), parametrisk modellvalg for forløpsdata og andre sentrale variabler brukt i modellen er modifiserbare (for Statens legemiddelverk) og ikke er fiksert til en hovedanalyse.

## 1.4 Referanser

Det er ikke nødvendig å vedlegge samtlige referanser det vises til i dokumentasjonspakken. Imidlertid skal referanser for *alle de viktigste effektstudiene* og referanser som benyttes som *grunnlag for input data* i den helseøkonomiske analysen og i beregningene av alvorlighetsgrad og budsjettkonsekvenser vedlegges. Referansene (i dokumenter og modell/regneark) formateres slik at de lenkes direkte til den enkelte publikasjon/ fil (vedlagt som PDF).

## 1.5 Ansvarsforhold

Oppgi hvem som har hatt ansvaret for utarbeidelsen av innsendt dokumentasjon, og hvilke samarbeidspartnere som har deltatt i arbeidet.

## 1.6 Språk

Dokumentasjonen til hurtig metodevurderinger av legemidler skrives enten på norsk, svensk, dansk eller engelsk.

## 1.7 Taushetsplikt

Statens legemiddelverk forholder seg til forvaltningsloven og offentleglova. Det er utarbeidet retningslinjer for hvordan Statens legemiddelverk håndterer taushetsbelagt informasjon i forbindelse med metodevurderinger. Disse er publisert på Legemiddelverkets nettsider.

## 2 Beskrivelse av problemstilling

Problemstillingen skal inkludere en kort beskrivelse av hvilken indikasjon metodevurderingen omfatter, pasientpopulasjonen som er relevant for metodevurderingen, tiltaket (legemidlet), sammenligningsalternativ(ene) og de viktigste utfallsmålene i analysen (PICO<sup>1</sup>).

Dersom firmaet ikke leverer en analyse som dekker hele indikasjonen, må dette begrunnes. Dersom firmaet vurderer å levere dokumentasjon som kun omfatter en subgruppe, bør dette avklares med Statens legemiddelverk på forhånd.

Beskriv også kort hvilken helseøkonomisk analysemetode som er benyttet (kostnad per QALY-analyse, kostnadsminimeringsanalyse etc., se kapittel 9.1).

## 3 Beskrivelse av legemidlet og bruksområdet

### 3.1 Sykdommen og norsk klinisk praksis

Beskriv kortfattet sykdommen eller tilstanden som skal vurderes, og hvordan den behandles i Norge i dag. Vis fortrinnsvis til nasjonale retningslinjer og norsk klinisk praksis. Oppgi hvilke klinikere/ key opinion leaders (KOL) som evt. er benyttet for å bekrefte klinisk praksis.

Beskriv prevalens og insidens av sykdommen/tilstanden i Norge, og angi utviklingen de siste 5 år. For særskilt små pasientgrupper, beskriv også prevalens på verdensbasis. Beskriv størrelsen på aktuell pasientpopulasjon.

### 3.2 Beskrivelse av legemidlet

Beskriv legemidlet i henhold til malen for innsending av dokumentasjon, bl.a. legemiddelform, doseringsregime, hvordan legemidlet administreres, behandlingens lengde, om legemidlet skal benyttes sammen med andre legemidler eller behandling, samt nødvendig monitorering.

### 3.3 Pasientpopulasjon og legemidlets plass i behandlingen i norsk klinisk praksis

Beskriv legemidlets antatte plass i behandlingsalgoritmen for den definerte populasjonen. Beskriv og begrunn hvilket legemiddel eller annen behandling som hovedsakelig vil bli erstattet ved innføring av det nye legemidlet (se kapittel 3.4).

Beskriv pasientpopulasjonen som antas å bruke legemiddelet i Norge så presist som mulig. Presiser dersom analysen bare omfatter deler av legemidlets indikasjon/ bruksområde. Beskriv hvilke aldersgrupper som særlig rammes av sykdommen, og angi gjennomsnittsalder (og evt. median alder) for pasientgruppen som er aktuell for behandlingen i Norge (ikke alder for evt. studiepopulasjon(er)). Denne alderen bør underbygges ved hjelp av kliniske eksperter, registerdata eller andre relevante kilder.

Er det subgrupper av pasienter der legemidlet antas å være mer kostnadseffektivt enn for hele populasjonen? Begrunn. Presiser om disse subgruppene var predefinert i kliniske studier.

---

<sup>1</sup> PICO: Patient, Intervention, Comparator, Outcome

### 3.4 Valg av komparator

Beskriv og begrunn valg av komparator. Retningslinjer for valg av komparator er gitt under. Ta kontakt med Statens legemiddelverk for veiledende samtaler ved tvil om valg av sammenligningsalternativ.

#### 3.4.1 Hovedregel

Komparator er det eller de alternativene som mest sannsynlig vil bli helt eller delvis erstattet hvis det nye legemidlet tas i bruk.

Dette vil ofte være dagens etablerte praksis (f. eks. ifølge nasjonale retningslinjer) eller den behandlingen som er mest brukt (antall pasienter). Komparator kan bestå av annen behandling enn legemidler (f. eks. kirurgi) og ha form av forebygging, kurativ behandling, lindrende behandling eller «vent-og-se» tiltak. Bare unntaksvis vil det være aktuelt kun å sammenligne med ingen behandling (nullintervensjon).

I metodevurderingen er det også mulig å sammenligne ulike behandlingssekvenser forutsatt at det finnes robuste data som underbygger dette.

#### 3.4.2 Flere sammenligningsalternativer

Når det ikke er klart hva som er det mest brukte alternativet, men det finnes flere mye brukte alternativer, bør man inkludere flere sammenligningsalternativer.

Alternativene skal være rendyrkede, dvs. ikke sammenslåinger av to eller flere alternativer ved hjelp av f. eks. gjennomsnitt av effekt, kostnader osv. En sammenligning med et sammensatt alternativ vil ikke avdekke om det nye legemidlet er kostnadseffektivt i forhold til hvert enkelt av alternativene som er slått sammen.

#### 3.4.3 Komparator er ikke tidligere vurdert av Statens legemiddelverk

Hvis det ikke er avklart om komparator er kostnadseffektivt, vil en analyse mot denne komparatoren normalt ikke belyse kostnadseffektiviteten i tilstrekkelig grad. Analysen skal da som regel støttes av en tilleggsanalyse. Dette kan være en analyse mot placebo, BSC, eller et alternativ som det er rimelig å anta er kostnadseffektivt.

Dersom komparator er ansett som etablert praksis over en lengre periode, denne har dokumentert effekt for den populasjonen som metodevurderingen gjelder for, og kostnaden knyttet til denne komparatoren er lav, kan den i noen tilfeller likevel godtas som eneste komparator i analysen. Det anbefales at slike tilfeller avklares med Statens legemiddelverk på forhånd.

#### 3.4.4 Komparator er tidligere vurdert som ikke kostnadseffektiv av Statens legemiddelverk

Hvis det er avklart ved en tidligere metodevurdering at komparatoren ikke er kostnadseffektiv, men det likevel er tatt i bruk, skal analysen støttes av en tilleggsanalyse som i punktet over.

## 4 Litteratursøk og utvelgelse av relevant dokumentasjon

Hensikten med litteratursøket er å dokumentere hvordan en har kommet frem til datakildene som er benyttet i metodevurderingen. Anvend litteratursøk for å identifisere relevant dokumentasjon for:

- Effekt/sikkerhetsdata (både intervensjon og komparator)
- Livskvalitetsvekter
- Eventuelle andre, sentrale inputdata der firmaet vurderer at et litteratursøk vil bidra til bedre kvalitet av dokumentasjonen

Baser litteratursøket på internasjonale validerte metoder (2-4).

Ved litteratursøk som skal støtte dokumentasjon for relativ effekt, må det tas hensyn til PICO.

### 4.1 Litteratursøk

Dokumentasjonen av litteratursøket bør minimum inkludere følgende punkter:

- En skriftlig protokoll som gjør søket reproduserbart:
  - Presis formulering av problemstillingen
  - Søkestrategi med tilhørende søkestrenger
  - Beskrivelse av anvendte MeSH termer
- En *a priori* definisjon av inklusjons- og eksklusjonskriterier og begrunnelse for disse.
- Liste over hvilke databaser søket er gjennomført i.
- Følgende databaser bør inkluderes som et minimum:
  - The Cochrane Controlled Trials Register (CCTR)
  - Andre relevante elektroniske databaser ikke omfattet av CCTR (f.eks. MEDLINE/PubMed, EMBASE, PsychInfo etc).
- Manuelt søk i andre kilder (f.eks. etter postere, konferanse abstrakter, referansedatabaser og annen type dokumentasjon som ikke er omfattet av elektroniske databaser) samt grålitteratursøk anbefales der det er relevant.
- Dataekstraksjon: Beskrivelse av studieseleksjon (bl.a. om en eller flere gjennomlesere (reviewere) har vært involvert, hvordan uoverensstemmelser er håndtert, f.eks. med en uavhengig fagfelle). Loggfør hvilke studier som er ekskludert og hvorfor.
- Begrunnelse for valgt tidsperiode for søket (hvor langt tilbake i tid). Hvis det opprinnelige litteratursøket er eldre enn ett år, oppdateres det ved at søket gjentas for den påfølgende perioden. Vedlegg en liste over nye, relevante studier.
- Flytskjema som viser studieseleksjon (f.eks. PRISMA).
- Funnel plots som gir indikasjon på publikasjonsbias dersom det er relevant.
- Drøfting av styrker og svakheter ved det aktuelle litteratursøket.

## 5 Dokumentasjon av klinisk effekt og sikkerhet

Kapittelet gjelder både for intervensjon og for valgt komparator (se kapittel 3.4).

Innsendt dokumentasjon bygges på litteratursøk (for metode se kapittel 4).

Upubliserte data som ikke fanges opp gjennom litteratursøket, men som firmaet har kjennskap til og tilgang til, skal også inkluderes dersom de er relevante.

### 5.1 Beskrivelse av aktuelle studier som er relevante for problemstillingen/ metodevurderingen

I henhold til mal for innsendelse av dokumentasjon, skal studiene med aktuelle legemidler presenteres i tabellform med følgende informasjon: Studiedesign, intervensjon, komparator, utvalgsstørrelse, pasientpopulasjon, utfallsmål (inkludert definisjon av utfallsmålene), og hvorvidt disse studiene er benyttet i den helseøkonomiske modellen.

Oppgi resultater for det primære og de viktigste sekundære utfallsmål i tabellen, inkludert oppfølgingstid. Presenter også andre utfallsmål enn de som er nevnt ovenfor dersom de er benyttet i modellen. Dokumenter hvor disse utfallsmålene er hentet fra, og hvorfor de er mer relevante for metodevurderingen enn det primære utfallsmål fra studiene.

Gi en beskrivelse i tekstform dersom det er viktig informasjon som ikke er egnet presentert i tabellform (formål med studien, inklusjonskriterier, eksklusjonskriterier etc.).

Beskriv de viktigste pasientkarakteristika som har betydning for klinisk respons (effektmodifiserende faktorer).

### 5.2 Kvalitetsvurdering av de anvendte studiene

Evaluer de utvalgte studiene/datakildene kvantitativt og kvalitativt ved hjelp av validerte verktøy. Beskriv risikoen for systematiske skjevheter i studiene/datakildene.

### 5.3 Beskrivelse av bivirkninger som er relevante for problemstillingen/ metodevurderingen

I henhold til mal for innsendelse av dokumentasjon, skal det framlegges en oversikt over bivirkninger for de samme studiene som i punkt 5.1, både for intervensjon og komparator. Beskriv de bivirkningene som har betydning for metodevurderingen. Dette vil oftest være hyppige, vanlige, samt alvorlige bivirkninger (f.eks. de som er omtalt som «important identified» i risikohåndteringsplanene).

Beskriv håndtering av bivirkninger i klinisk praksis (monitorering, oppfølging, ressursbruk, kostnader m.m.).

Begrunn hvorfor de aktuelle bivirkninger er eller ikke er inkludert i den helseøkonomiske modellen, og på hvilken måte de eventuelt er modellert (f.eks. redusert livskvalitet, monitoreringskostnader, behandlingskostnader etc.).

## **5.4 Studier som pågår**

Lever en oversikt over igangværende studier med legemidlene som er relevante for metodevurderingen.

## 6 Dokumentasjon av relativ effekt

### 6.1 Metoder for dokumentasjon av relativ effekt og sikkerhet

#### 6.1.1 Generelt

Dokumentasjonsgrunnlaget for relativ effekt og sikkerhet skal bygge på systematiske litteratursøk (krav til utførelse og presentasjon, se kapittel 4).

Det foretrekkes effekt- og sikkerhetsdata fra randomiserte, kontrollerte studier fremfor data fra andre typer studier.

Dersom det ikke finnes effektdata fra direkte sammenligning mellom intervensjonen og relevant komparator, kan det gjøres indirekte sammenligninger. Dette kan blant annet være parvise justerte indirekte sammenligninger, nettverksmetaanalyser (NMA) eller andre validerte metoder.

Ikke-justerte indirekte sammenligninger (naive sammenligninger) godtas som regel ikke.

#### 6.1.2 Direkte sammenligninger

Gitt at studien(e) er relevant(e) for norsk klinisk praksis, foretrekkes effekt- og sikkerhetsdata fra randomiserte, kontrollerte studier der intervensjonen er sammenlignet direkte mot relevant komparator. Dersom det finnes relevante systematiske oversikter, kan disse også benyttes som en del av dokumentasjonsgrunnlaget.

#### 6.1.3 Parvise indirekte sammenligninger

Benytt egnede, transparente, validerte, statistiske metoder. Antagelser og forutsetninger som metoden bygger på, må presiseres og drøftes.

For flere detaljer, se Appendiks 1 –Dokumentasjon av relativ effekt ved indirekte sammenligninger.

#### 6.1.4 Nettverksmetaanalyser (NMA)

Dokumentasjon av effekt- og sikkerhetsdata ved hjelp av metaanalyser kan utføres dersom det finnes relevante data som benytter sammenlignbare endepunkter. Dersom det finnes både indirekte og direkte sammenlignende studier, kan en mixed treatment comparison (MTC) utføres.

Presenter nettverksdiagram og forest plot, samt en tabell hvor baseline pasientkarakteristika (for effektmodifiserende faktorer) og effektstørrelse for hver studie fremgår.

For flere detaljer, se Appendiks 1 –Dokumentasjon av relativ effekt ved indirekte sammenligninger.

#### 6.1.5 Andre statistiske metoder

I de tilfellene der det ikke finnes et sammenhengende nettverk av studier som lenker de to behandlingene sammen, må dokumentasjon av den relative effekten basere seg på sammenligning av effekten fra enarmede kliniske studier eller enkeltarmer fra studiene. Det skal likevel benyttes statistiske metoder som gir bedre mulighet for å vurdere relativ effekt enn ved ujustert indirekte sammenligning. Dersom det er tilgjengelig individuelle pasientdata (IPD) for (minst) den ene studien, kan f.eks. metoder som Matching Adjusted Indirect Comparisons (MAIC) eller Simulated Treatment Comparisons (STC) o.l. benyttes dersom forutsetningene for øvrig er oppfylt.

For flere detaljer, se Appendiks 1 –Dokumentasjon av relativ effekt ved indirekte sammenligninger.

#### **6.1.6 *Bruk av Real World Data (RWD)***

Med RWD mener vi f.eks. data fra kohortstudier, fase IV studier og registerdata. RWD dreier seg i denne sammenheng om ikke-randomiserte studier og observasjonsdata fra klinisk praksis. RWD kan benyttes til å understøtte kunnskap om bl.a. epidemiologi, behandlingsvarighet i klinisk praksis, overlevelse, og etterlevelse av legemiddelbehandling i norsk klinisk praksis.

### **6.2 Framskrivning av effekt**

Begrunn antagelser om effektforskjeller utover studieperioden.

I helseøkonomiske analyser anvendes ofte en form for parametrisering med framskrivning av de kliniske forløpsdataene utover den faktiske studieperioden. Med forløpsdata menes alle data hvor tid til hendelse (time-to-event) er utfallsmålet. Eksempler er tid til progresjon ved kreftsykdom, dvs. progresjonsfri overlevelse («progression free survival», PFS), og tid til død, dvs. generell overlevelse («overall survival», OS). Tid til en kardiovaskulær hendelse er også forløpsdata.

I Appendiks 2 spesifiseres hvordan parametrisering og framskrivning skal gjøres i helseøkonomiske analyser som sendes inn til Statens legemiddelverk for vurdering.

## 7 Dokumentasjon av helserelatert livskvalitet

Kvalitetsjusterte leveår (QALY) skal brukes som mål på nytte i metodevurderinger på gruppenivå. Livskvalitetsdata som blir benyttet i metodevurderingen rapporteres i tråd med mal for innsendelse av dokumentasjon. Gjennomfør litteratursøk for livskvalitetsdata (se kapittel 4). Usikkerheten i livskvalitetsvektene skal undersøkes i sensitivitetsanalyser (se kapittel 12).

### 7.1 Instrumenter for måling av helserelatert livskvalitet

Helserelatert livskvalitet, som definert av Gold et al og Sanders et al (5, 6), skal som hovedregel være basert på generiske preferansebaserte måleinstrumenter. For å muliggjøre sammenligning av ulike metodevurderinger skal, som hovedregel, EQ-5D (7) benyttes. Hvis det foreligger målinger av livskvalitet gjort med sykdomsspesifikke instrumenter fra de inkluderte studiene, bør disse også rapporteres som supplerende informasjon.

Bruk av EQ-5D kan fravikes dersom det ikke foreligger data fra EQ-5D for den aktuelle sykdommen, eller at EQ-5D er vurdert som uegnet for å fange opp relevante aspekter ved den aktuelle pasientpopulasjonen. Dersom det vurderes at EQ-5D er uegnet som måleinstrument, bør dette begrunnes og støttes opp av empiri som viser at EQ-5D ikke er egnet for bruk i den aktuelle pasientpopulasjonen<sup>2</sup>. En sjekkliste som kan brukes for å vurdere egnetheten til EQ-5D er vist i Appendix. 3.1

### 7.2 Tariffer for verdsetting av helserelatert livskvalitet

I metodevurderinger skal som hovedregel verdsetting av livskvalitet være basert på tariffer fra den generelle befolkningens preferanser. Dette gjøres for å sikre konsistens på tvers av metodevurderinger, og også sikre intern konsistens mellom alvorlighetsberegninger og helseøkonomiske analyser i hver enkelt metodevurdering. I prinsippet bør det være samsvar mellom de tariffene som brukes i beregning av nytte i den helseøkonomiske analysen og de som ligger til grunn for beregning av alvorlighet.

Dersom det i en metodevurdering skulle være særlige grunner for å anvende en erfaringsbasert tariff, bør det begrunnes. Redegjør for hvordan denne tariffen avviker fra en befolkningsbasert tariff.

Tariffen som brukes bør være relevant for den norske befolkningen, men det finnes i dag ikke en norsk tariff. I den grad 3L-versjonen av EQ-5D er benyttet, er den britiske tariffen standard. Av hensyn til konsistens anbefales at britiske befolkningsbaserte tariffer (8) benyttes i metodevurderinger i Norge inntil en mer relevant og anvendbar tariff foreligger. Det finnes svenske og danske befolkningsbaserte tariffer som også kan benyttes. (7)

### 7.3 Overføring (mapping) av livskvalitetsdata

Ved mangel på data fra EQ-5D, kan livskvalitetsdata fra andre generiske instrumenter eller sykdomsspesifikke instrumenter overføres til å predikere EQ-5D data. Bruk validerte metoder for mapping mellom de relevante måleinstrumentene dersom slike metoder foreligger. Resultatene bør sammenlignes med resultater fra litteratursøk gjort på relevant pasientgruppe. Metoden som er brukt til mapping skal beskrives og presenteres. For en mer detaljert beskrivelse av metoder for mapping av livskvalitetsdata til EQ-5D, henvises det til NICE DSU Technical Support Document 10 (9).

---

<sup>2</sup> NICE har vurdert EQ-5D å være mindre egnet ved måling av livskvalitet i forbindelse med hørselstap, synshemming og schizofreni.

## 7.4 Aldersjustering av livskvalitetsvekter

Generell økt sykkelighet og nedsatt funksjonsevne forbundet med økende alder, vil medføre at helserelatert livskvalitet i den generelle befolkningen reduseres over tid. På bakgrunn av dette bør livskvalitetsvekter i metodevurderinger aldersjusteres. Aldersjustering vil motvirke kontraintuitive utfall som at pasienter med alvorlig sykdom kan ha høyere livskvalitetsvekter enn den generelle befolkningen<sup>3</sup>. Justering for alder vil i tillegg sikre konsistens med alvorlighetsberegninger i metodevurderinger, der aldersjusterte livskvalitetsvekter benyttes (se kapittel 11). Av hensyn til konsistens i metodikken for metodevurderinger, anbefales det at aldersjusteringer gjøres med utgangspunkt i multiplikativ metode, som beskrevet i NICE DSU Technical Support Document 12 (10). Gi en begrunnelse dersom det velges en annen metode.

Beregning av livskvalitetsvekter over tid, basert på multiplikativ metode, kan kort beskrives som at utgangsverdien for livskvalitetsvekten multipliseres med en justeringsindeks<sup>4</sup>, og gir en aldersjustert livskvalitetsvekt. En slik fremgangsmåte er vist i Appendiks.3.2. Utviklingen av livskvalitetsvekter over tid bør aldersjusteres i samsvar med metode som brukes for å beregne gjennomsnittlig antall forventede gjenværende gode leveår for den generelle befolkningen i alvorlighetsberegningene.

## 7.5 Ulike behandlingsspesifikke livskvalitetsvekter for samme tilstand

Dersom det opereres med ulike behandlingsspesifikke livskvalitetsvekter for samme tilstand bør dette være godt begrunnet og dokumentert. For å kunne akseptere ulike behandlingsspesifikke livskvalitetsvekter, bør forskjeller i helserelatert livskvalitet være vist i kliniske studier, samt være definert som klinisk relevant.

## 7.6 Virkning på pårørendes helserelaterte livskvalitet

Dersom et tiltak påvirker de pårørendes helserelaterte livskvalitet, kan det være aktuelt å inkludere dette i den helseøkonomiske analysen. I utgangspunktet stilles de samme kravene til dokumentasjon av endringer i de pårørendes livskvalitet som for pasientene. I slike tilfeller presenteres resultatene fra den helseøkonomiske analysen med og uten inklusjon av de pårørendes livskvalitet. I tilfeller der det er god grunn til å forvente vesentlige endringer i de pårørendes helserelaterte livskvalitet, men hvor det ikke foreligger god dokumentasjon, bør dette diskuteres.

---

<sup>3</sup> Særlig relevant for helseøkonomiske analyser med lange tidsperspektiv.

<sup>4</sup> Settes lik 1 i startåret i den helseøkonomiske modellen, og avtar med økende alder.

## 8 Effekt-, bivirknings- og livskvalitetsdata som benyttes som input til modellen

### 8.1 Sammenheng mellom studiene, norsk klinisk praksis og modellering

Den helseøkonomiske modellen skal gi en så god beskrivelse som mulig av sykdomsforløpet og gjenspeile norsk klinisk praksis. Dataene som benyttes i modellen skal fremkomme av de kliniske studiene eller av den indirekte sammenligningen/metaanalysen. Som hovedregel bør effektestimatet for det primære endepunktet, evt. harde endepunkter, benyttes i modellen.

Forklar sammenhengen og evt. avvik mellom norsk klinisk praksis, modellen, og de benyttede dataene.

Hvis de kliniske studiene som blir benyttet i den helseøkonomiske analysen også inneholder livskvalitetsdata, eller data som kan oversettes til livskvalitetsdata, og disse dataene ikke brukes i analysen, bør dette begrunnes, helst med empiri.

Det skal begrunnes dersom man velger å hente livskvalitetsvektene fra ulike kilder (enten delvis fra kliniske studier og delvis fra litteratur, eller fra ulike kilder i litteraturen).

### 8.2 Presentasjon

Det skal fremgå tydelig i tabellform, som beskrevet i mal for innsendelse av dokumentasjon, hvilke estimer (klinisk effekt, bivirkninger og livskvalitet) som er benyttet i den helseøkonomiske modellen og hvordan disse er fremkommet. Presenter også definisjonen av utfallsmålene i de forskjellige kildene.

Dersom det ikke er overensstemmelse mellom studieresultater og estimatene som er benyttet i den helseøkonomiske modellen, skal dette beskrives og begrunnes.

## 9 Helseøkonomiske analyser

### 9.1 Analysemetoder

#### 9.1.1 *Kostnad per QALY-analyse*

Anbefalt analysemetode for kostnad-effekt vurderinger er kostnad per QALY-analyse (som i engelskspråklig litteratur ofte omtales som cost utility analysis). Når tiltaket påvirker overlevelse, skal det redegjøres separat for kostnad per vunnet QALY og kostnad per vunnet leveår (Life years gained - LYG).

#### 9.1.2 *Kostnadsminimeringsanalyse*

Kostnadsminimeringsanalyse kan benyttes i tilfeller der det gjennom dokumentasjonen er sannsynliggjort at effekt og bivirkningsprofil er tilnærmet like for intervensjonen og komparator. I praksis vil forutsetningen for kostnadsminimeringsanalyse kunne være oppfylt dersom det er dokumentert at intervensjonen ikke er mindre effektiv enn komparator.

### 9.2 Analyseperspektiv

I henhold til Prioriteringsmeldingen skal det benyttes et utvidet helsetjenesteperspektiv i analysene. Alle relevante helseeffekter og kostnader (for pasienten og i helsesektoren) som enten oppstår som følge av, eller kan forventes å endres som følge av metoden som vurderes, skal inkluderes. Sammenlignet med et samfunnsperspektiv, slik utgangspunktet er for samfunnsøkonomiske analyser (11, 12), skal følgende forhold *ikke inkluderes* i analysen:

- Produksjonsvirkninger som følge av legemiddeltiltaket.
- Konsekvenser av helsehjelp for pasienters framtidige forbruk av offentlige tjenester og mottak av stønader/pensjoner. Dette vil si at ikke-relaterte helsetjenestekostnader og -besparelser skal ikke inkluderes. For eksempel skal helsetjenestekostnader som knytter seg til fremtidige ikke-relaterte sykdommer ikke tas hensyn til.
- Skattekostnader ved offentlig finansieringsbehov.
- Trygd, pensjonsutbetalinger, merverdiavgift og andre overføringer.

Det henvises til Helsedirektoratets veileder (se Helsedirektoratets veileder «Økonomisk evaluering av helsetiltak. Veileder – oppdatert 2017») for utdypende vurderinger om analyseperspektiv og analysemetoder for ulike typer tiltak som har helseeffekter.

### 9.3 Ressursbruk og kostnader

Med ressursbruk mener vi hovedsakelig forbruk av varer og tjenester, tidsbruk og kapitalbruk. Markedspriser i privat sektor bør så langt som mulig benyttes som anslag for enhetskostnader/kalkulasjonspriser (12). Kalkulasjonspriser og ressursmengder presenteres og begrunnes separat. Som hovedregel benyttes norske kostnader, og avvik fra dette begrunnes. Oppgi hvilke valutakurser som er benyttet ved omregning fra andre valutaer til norske kroner.

#### 9.3.1 *Forbruk av varer og tjenester*

For legemiddelkostnader skal det gjøres analyser både med legemidlenes listepriis (maks-AUP) og legemidlenes faktiske pris inklusive rabatter (f. eks. LIS AUP, trinnpris, refusjonspris). Prisene skal ikke inkludere merverdiavgift.

Transportkostnader knyttet til reiser til og fra behandling inkluderes. Dersom det er relevant og godt dokumentert, kan nødvendige transportkostnader til pårørende også inkluderes.

Der det mangler data på gode kalkulasjonspriser, anbefales det at kalkulasjonspriser/enhetskostnader baseres på gjennomsnittlige kostnader (f.eks. for legebesøk, sykehusbehandling, sykehjemsplass, laboratorietjenester osv.). Der det ikke finnes relevante kostnadsstudier finnes det flere muligheter for anslag for gjennomsnittlige kostnader.

- **Sykehustjenester:** Kostnaden for sykehustjenester kan beregnes ved å multiplisere DRG-poeng med gjeldende enhetspris. Dette gir et anslag for den totale kostnaden for sykehuset<sup>5</sup>. Egenandel ved poliklinisk behandling inkluderes ikke, dette fordi egenandelen allerede er ivarettatt i DRG-basert anslag for kostnader. Der det ikke finnes relevant DRG kode, kan døgnkostnader fra SAMDATA benyttes. Mer informasjon om innsattsstyrt finansiering og SAMDATA kan finnes på Helsedirektoratets nettsider.
- **Lege- og spesialisttjenester:** Kostnaden kan beregnes som resultatet av å gange honorar fra normaltariffen (dvs. takstbeløpet i kroner) med to (x2). Dette fordi kostnadene ved å tilby lege- og spesialisttjenester (for eksempel, én konsultasjon) dekkes både gjennom honorarene (summen av refusjonsandelen og pasientenes egenandel) og offentlig tilskudd (basistilskudd til allmennleger, driftstilskudd til spesialister). Dette er en grov tilnærming, men ved å gange honoraret med to antas det at kostnadsestimatet er nærmere den sanne gjennomsnittlige kostnaden ved å tilby tjenesten, enn ved å benytte takstbeløpet direkte. Den norske legeförening publiserer en oversikt over takster, egenandeler og tilskudd på sine hjemmesider.
- **Polikliniske laboratorie- og røntgentjenester:** For disse tjenestene kan det følges en lignende tilnærming som for lege- og spesialisttjenester. Enhetskostnaden beregnes som summen av taksten per undersøkelse/konsultasjon og egenandel for pasienten, ganget med to (x2), slik at man også tar hensyn til tilskuddet fra RHFene. Helfo publiserer informasjon vedrørende takster, egenandeler og tilskudd på sine hjemmesider.
- **Sykehjemsplass:** Statistisk sentralbyrå (KOSTRA) publiserer informasjon vedrørende kostnad for sykehjemsplasser på sine hjemmesider.

Anslag på gjennomsnittskostnader vil som regel gjenspeile både faste og variable kostnader. I noen tilfeller kan en eller flere av de inkluderte tiltakene i analysen medføre ytterligere kapitalkostnader. Dette bør belyses og inkorporeres i analysen. I andre tilfeller kan det være mest relevant å kun regne med de variable kostnadene. Dette er i tilfeller der tiltakene ikke forventes å påvirke de faste kostnadene. Da bør de faste kostnadene trekkes ut av anslagene nevnt over.

<sup>5</sup> Innsattsstyrt finansiering (ISF) innebærer at sykehuset får refundert en andel (ISF-andel) av den totale kostnaden ved en aktivitet/prosedyre. Resten av sykehusets kostnader dekkes av basisbevilgningen. Beregning av ISF-refusjon er gitt ved følgende formel (hentet fra Helsedirektoratets årlige dokumentasjon «Innsattsstyrt finansiering [ÅR]» som ligger tilgjengelig på Helsedirektoratets nettsider):

$$\text{ISF-refusjon} = \sum \text{ISF-Poeng} \times \text{Enhetspris} \times \text{ISF-andel}$$

I formelen er det tydelig at ISF-poeng multiplisert med enhetspris er et anslag på 100 % av kostnaden ved en aktivitet/prosedyre. ISF-andelen definerer hvor stor del av kostnadene ved aktiviteten/prosedyren som gis i ISF-refusjon.

DRG-poeng vil ofte være lik ISF-poeng. I noen tilfeller gjøres det ytterligere justeringer utover DRG-poeng for å beregne ISF-poeng. I disse tilfellene vil det normalt likevel være mest hensiktsmessig for vårt formål å benytte DRG-poeng i anslaget på kostnader. Dette innebærer å erstatte ISF-Poeng med DRG-poeng i formelen over, og benytte en ISF-andel lik 100 % for å anslå kostnaden for sykehustjenester.

### 9.3.2 Tidsbruk for pasienter

#### Tidsbruk som innsatsfaktor i legemiddeltiltaket skal inkluderes

Intervensjon og komparator kan i enkelte tilfeller medføre ulik behandlingstid og/eller reisetid. I disse tilfellene skal dokumenterte forskjeller i tidsbruk (for pasienter og evt. pårørende) estimeres, og analysens resultater presenteres med disse kostnadene.

#### For pasienter og pårørende

Det anbefales at verdien av tid beregnes ved en felles sats for alle pasienter og pårørende uavhengig av deres arbeidslivstilknytning, og at denne satsen er gitt ved verdien av fritid.

Verdien av økt/reduert fritid er gitt ved (11): Gjennomsnittslønn i Norge etter skatt.

Endret tidsbruk som resultat av legemiddeltiltaket (produksjonsvirkninger) skal ikke inkluderes<sup>6</sup>.

### 9.3.3 Framskriving av enhetskostnader

Enhetskostnader holdes normalt uendret gjennom analyseperioden i metodevurderinger. Dette kan være en rimelig tilnærming fordi det er usikkert hvordan den teknologiske utviklingen og markedsutviklingen som helhet vil bli i fremtiden. Dersom det er gode grunner for å benytte framskrivinger med endring av enkelte enhetskostnader, kan likevel dette gjøres. Slike framskrivinger beskrives og begrunnes.

Flere forhold kan føre til at prisen på enkelte legemidler reduseres betydelig i fremtiden. Dette vil blant annet være inntreden av biotilsvarende legemidler, generiske legemidler og anbud. Dette vil kunne påvirke analysens resultater i vesentlig grad. I tilfeller der slike forhold er relativt nært forestående i tid, skal sannsynlige prisbaner inkluderes. Banene begrunnes, og usikkerheten rundt dem drøftes og belyses.

## 9.4 Nåverdiberegning og diskontering

For å kunne sammenligne hhv. nytte (som i tråd med Prioriteringsmeldingen operasjonaliseres ved QALYs) og kostnader som oppstår i ulike år og som brukes i kostnad per QALY-analysen, skal de årlige nytte- og kostnadsvirkningene omregnes til en nåverdi. I en slik nåverdiberegning skal både nytte og kostnader diskonteres med den til enhver tid gjeldende rate (for tiden 4 % per år jf. Prioriteringsmeldingen).

---

<sup>6</sup>Dette er knyttet til at behandlingen kan medføre at pasienten opplever mer tid i god helse. Hvis denne tiden brukes til betalt arbeidstid (komme tilbake på jobb, eventuelt jobbe flere timer), kalles dette for positive produksjonsvirkninger, dvs. produksjonsgevinster. Produksjonsvirkninger skal ikke inkluderes i analysene.

## 10 Modellering

Valg av helseøkonomisk modell skal begrunnes. Modellen bør være så enkel, oversiktlig og transparent som mulig, og samtidig fange opp alt som vil kunne påvirke en beslutning. Modellens oppbygning, forutsetninger og hvordan de ulike inputdataene blir modellert skal dokumenteres og beskrives grundig.

Det skal være samsvar mellom klinisk dokumentasjon (for å dokumentere relativ effekt), norsk klinisk praksis og modell. Modeller bør derfor så langt som mulig valideres. Sjekk nøye om beregningene er nøyaktige og konsistente (intern validitet). Resultatene fra modellen bør kontrolleres mot uavhengige kilder. Dette kan blant annet gjøres ved å sammenligne kliniske hendelser som er predikerte i modellen mot data som ikke er benyttet i modellen, for eksempel epidemiologiske studier (ekstern validitet). Intern og ekstern validitet bør beskrives.

Utenlandske modellanalyser kan brukes, men de må tilpasses norske forhold både med hensyn til klinisk praksis, kostnader og eventuelle helseeffekter. Det bør tydelig fremgå hvilke tilpasninger som er gjort for Norge. Dersom det ikke er gjort tilpasninger, må dette begrunnes. Angi hvilke konsekvenser manglende tilpasninger kan ha for resultatet.

Alle relevante variabler og parametere i modellen skal kunne endres av Statens legemiddelverk. Dette inkluderer også eventuelle parametriseringsfunksjoner. Sensitivitetsanalyser skal kunne oppdateres automatisk ved eventuelle endringer.

Modellen skal ikke være låst, tidsavgrenset, passord-beskyttet uten at det er oppgitt passord, eller ha skjulte elementer uten at dette beskrives og enkelt kan endres. Modellen skal heller ikke i utgangspunktet være (helt eller delvis) implementert i proprietære og ikke-transparente programmer og/eller programmeringsspråk.<sup>7</sup>

### 10.1 Modellering av endepunkter

Hvis effektdata kun finnes for intermediære endepunkter (for eksempel kolesterolnivå eller blodtrykk), skal analysen rapportere hvordan endringer i disse påvirker endepunktene brukt i modelleringen (for eksempel hjerteinfarkt eller slag). Det bør foreligge en dokumentert årsakssammenheng mellom eventuelle intermediære endepunkter og harde endepunkter. Se kapittel 8.

### 10.2 Sekvensmodellering

I noen tilfeller kan det være aktuelt å modellere behandlinger som del av en sekvens. En forutsetning for en slik tilnærming er at det foreligger tilstrekkelig god effektdokumentasjon for relative forskjeller mellom ulike behandlingsforløp og for rekkefølgen av de ulike behandlingene i disse.

### 10.3 Tidshorisont

Analysens tidshorisont skal være så lang at alle viktige framtidige forskjeller i kostnader og helseeffekter mellom alternativene fanges opp. Det vil si at tidshorisonten for analysen skal være så lang at ytterligere forlengelse ikke vil påvirke resultatet i betydelig grad. Hvis legemidlet har effekt på dødelighet, brukes i utgangspunktet et livstidsperspektiv.

---

<sup>7</sup> Normalt vil det være hensiktsmessig at modellen implementeres i Excel, men andre alternativer kan også være akseptable, som f.eks. TreeAge og R.

I noen tilfeller kan det likevel være aktuelt å vurdere kortere tidshorisont. Det kan være flere grunner til dette, for eksempel dersom:

- Det biologisk sett ikke er realistisk med lengre horisont.
- Det ikke er dokumentert/sannsynliggjort at den relative effekten opprettholdes over et lengre tidsrom.
- Det av andre årsaker er rimelig med en kortere tidshorisont.

## 11 Beregning av alvorlighetsgrad

Alvorlighet kvantifiseres ved absolutt prognosetap (APT) i metodevurderinger på gruppenivå. Absolutt prognosetap er antall framtidige gode leveår en pasientgruppe i gjennomsnitt mister grunnet sin sykdom sammenlignet med gjennomsnittet i befolkningen med samme alder. Absolutt prognosetap er det samme som tap av forventede framtidige gode leveår ved fravær av den behandlingen som vurderes (dvs. med dagens standardbehandling). Gode leveår inneholder to dimensjoner – levetid og livskvalitet – og uttrykkes ved kvalitetsjusterte leveår (QALYs), se kapittel 7. Absolutt prognosetap angis således ved tapte QALYs.

I det følgende angir vi prinsipper for beregning av absolutt prognosetap. Det skilles mellom behandlende tiltak og forebyggende tiltak. Komorbiditet omtales særskilt.

### 11.1 Type økonomiske analyser

Absolutt prognosetap skal som hovedregel beregnes når det benyttes kostnad per QALY-analyser.

Dersom den innsendte analysen er i form av en kostnadsminimeringsanalyse, er det ikke nødvendig å beregne absolutt prognosetap.

### 11.2 Behandlende tiltak

Beregningen av absolutt prognosetap skjer i trinn:

1. Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende gode leveår beregnes for hele befolkningen med samme alder som pasientgruppens gjennomsnittsalder. Vi benevner dette  $QALYs_A$ .
2. Gjennomsnittlig prognose for den aktuelle norske pasientgruppen beregnes. Prognosen er forventet antall gode leveår for pasientgruppen med dagens standardbehandling,  $P_A$ .
3. Det absolutte prognosetapet (APT) er forskjellen mellom forventet antall gode leveår for hele befolkningen og forventet antall gode leveår for pasientgruppen med dagens standardbehandling.
4.  $APT = QALYs_A - P_A$

I beregningene brukes udiskonterte tall for  $QALYs_A$  og  $P_A$ .

Detaljert fremgangsmåte og eksempler finnes i Appendiks 4 – Alvorlighetsberegninger.

### 11.3 Tiltak som behandler flere sykdommer/tilstander

Prinsippet for beregning av alvorlighet når et behandlende tiltak har effekt på flere sykdommer i pasientgruppen, tilsvarer prinsippet for beregning når et tiltak forebygger flere sykdommer. Dette er beskrevet i pkt. 11.5.2 under.

### 11.4 Kalibrering av to datakilder - nivåjustering

I beregningene vil en som oftest hente data fra ulike kilder for hhv. prognose for pasientgruppen og forventede antall gjenværende QALYs for gjennomsnittsbefolkningen.

Livskvalitetsvektene i prognoseberegningen vil komme fra kliniske studier av metoden som vurderes eller fra andre studier der livskvalitet for sykdommen/tilstanden er målt. Livskvalitetsvektene for gjennomsnittsbefolkningen vil som regel ha andre kilder, se Appendiks 4, avsnitt 4.1.2. Dette innebærer at livskvalitetsvektene kan komme fra forskjellige populasjoner og være målt med ulike instrumenter og tariffer.

I noen tilfeller er livskvalitetsvektene for symptomfri tilstand i de helseøkonomiske analysene som ligger til grunn for prognoseberegningene, høyere enn livskvalitetsvektene for gjennomsnittsbefolkningen i beregningen av forventet antall gjenværende QALYs. Da bør dette som hovedregel korrigeres for ved en kalibrering.

Eksempel på kalibrering vises i Appendiks 4 avsnitt 4.3.

## 11.5 Forebyggende tiltak

Beregning av alvorlighet skal knyttes til den sykdommen det forebygges mot, for den del av gruppen som hadde fått sykdommen ved fravær av tiltaket, målt fra det tidspunktet sykdommen gjennomsnittlig inntreffer. Eksempler på beregning av alvorlighetsgrad ved forebyggende tiltak vises i Appendiks 4, avsnitt 4.4.

### 11.5.1 Tilfelle 1 - Det forebygges mot kun én sykdom/ tilstand

For å beregne absolutt prognosetap for tilstander må følgende tas hensyn til:

- det ikke er alle individene i gruppen som faktisk vil rammes av sykdommen/hendelsen
- det er en tidsforskjell mellom når forebyggingen startes og når sykdommen/hendelsen eventuelt inntreffer

Fremgangsmåte:

1. Først vurderes hvilke av individene/pasientene i gruppen som skal inngå i beregningene. Alvorlighet beregnes kun for den del av gruppen som forventes å bli rammet av sykdommen det vurderes å forebygge mot ved nåsituasjonen. Nåsituasjonen inkluderer eventuelle forebyggingstiltak som allerede gjennomføres (dagens standard forebygging), men er uten det nye forebyggingstiltaket som vurderes gjennomført.
2. Man beregner så gjennomsnittlig prognose og prognosetap til den del av gruppen som forventes å få sykdommen ved dagens standard forebygging og forventet standard behandling av sykdommen, fra det tidspunktet sykdommen inntreffer.

### 11.5.2 Tilfelle 2. Det forebygges mot flere sykdommer/tilstander

Beregning og vekting av alvorlighet kan gjøres i flere steg:

1. Man beregner absolutt prognosetap for hver av sykdommene/tilstandene som anført i Tilfelle 1 - Det forebygges mot kun én sykdom/ tilstand– for aktuell populasjon med dagens forebyggingspraksis (komparator i den helseøkonomiske analysen).
2. Deretter beregnes et veid absolutt prognosetap for sykdommene/tilstandene. Eksempel: Ved forebygging av to sykdommer/tilstander skal den sykdommen som er viktigst for nytten av det nye forebyggingstiltaket veie tyngst i beregningen av det veide absolutte prognosetapet. Absolutt prognosetap for sykdom A skal veie 90 % i det veide absolutte prognosetapet dersom 90 % av nytten, målt i QALYs, kan tilskrives forebygging av sykdom A.

Begrunnelsen for en slik vekting er angitt i Appendiks 4, avsnitt 4.5.

Dette vektingsprinsippet kan også brukes dersom et tiltak delvis har en *behandlende effekt* og delvis har en *forebyggende effekt*. Et eksempel på et slikt tiltak kan være diabetesmedisiner, som behandler symptomer/plager knyttet til diabetes – men samtidig kan forebygge hjerte-/karsykdom.

## 11.6 Komorbiditet og bivirkninger

For tiltak som rettes mot hovedtilstanden er det den samlede alvorlighetsgraden til hovedtilstanden og plager som følger av hovedtilstanden, som skal vurderes og beregnes.

For tiltak som rettes mot plager som *følger* av hovedtilstanden (og ikke har virkning på hovedtilstanden), er det alvorlighetsgraden av følgeplagene alene – og ikke hovedtilstanden - som skal vurderes og beregnes. Eksempel: Dersom en sykdom medfører smerte, bør et tiltak mot smerte tilordnes en alvorlighetsgrad som tilsvarer prognosetapet for smerten alene uavhengig av hovedtilstanden.

For tiltak som rettes mot bivirkninger som *følger* av behandling av hovedtilstand, er det snakk om bivirkning og ikke komorbiditet. Det er alvorlighetsgraden av bivirkningen – og ikke hovedtilstanden - som skal vurderes og beregnes. Eksempel: Dersom behandling av en sykdom medfører kvalme, bør et tiltak mot kvalme tilordnes en alvorlighetsgrad som tilsvarer prognosetapet for kvalmen alene, slik at alvorlighetsgraden er den samme uansett hvem som rammes.

For tiltak rettet mot plager som *ikke er relatert til* hovedtilstanden, er det alvorlighetsgraden til plagen – og ikke hovedtilstanden – som skal vurderes og beregnes.

## 12 Usikkerhet

Usikkerhet i helseøkonomiske analyser skal belyses. I dette avsnittet beskrives ulike kilder til usikkerhet i helseøkonomiske analyser og metoder for å håndtere ulike typer usikkerhet.

### 12.1 Terminologi ved usikkerhet

Det er hensiktsmessig å skille mellom følgende i forbindelse med usikkerhet i helseøkonomiske modeller (13, 14).

- **Stokastisk usikkerhet:** Dette innebærer at pasienter med samme risiko vil kunne oppleve ulike utfall av en sykdom eller intervensjon.
- **Parameterusikkerhet:** Dette er probabilistisk usikkerhet rundt en parameters «sanne verdi». I hovedsak gjelder dette variabler som estimeres på bakgrunn av utvalgsdata. Dette vil typisk være kostnader, livskvalitetsvekter, behandlingseffekt og sannsynligheter for hendelser. Usikkerheten kan blant annet skyldes motstridende studier, manglende intern og ekstern validitet, usikker generaliserbarhet eller mangel på data.
- **Modell- eller strukturell usikkerhet:** Usikkerheten knyttes til antagelser og valg som gjøres i konstruksjon av modellen. Eksempler er formen på relasjoner mellom variabler i modellen, formen på funksjonen for modellering av forløpsdata, ekstrapolering av behandlingseffekt, og valg av helsetilstander som inkluderes.
- **Heterogenitet:** Effekten av pasientheterogenitet (variasjon i pasientkjennetegn) på modellens resultater dreier seg ikke om usikkerhet og analyseres best gjennom subgruppeanalyser.
- **Metodologisk usikkerhet<sup>8</sup>:** Dette vil typisk sett dreie seg om områder innen helseøkonomifaget hvor det er metodologisk uenighet. Et eksempel er valg av instrument for å måle helserelatert livskvalitet.

### 12.2 Behandling av usikkerhet i analysene

Usikkerhet i den helseøkonomiske analysen skal undersøkes og presenteres i sensitivitetsanalyser. Dette bør gjøres ved hjelp av deterministiske og probabilistiske sensitivitetsanalyser, nærmere beskrevet under. Ikke all usikkerhet kan håndteres slik. Det kan for eksempel være krevende å analysere strukturell usikkerhet og generaliserbarhet fullstendig i sensitivitetsanalyser. Usikkerhet som påvirker analysens resultater vesentlig skal drøftes for å belyse bl.a. hva usikkerheten skyldes, eventuelle systematiske skjevheter, om usikkerheten kan reduseres, om det kan forventes bedre data og hvordan analysens resultater påvirkes av endringer i parametere/forutsetninger.

#### 12.2.1 Deterministiske sensitivitetsanalyser

I deterministiske sensitivitetsanalyser varieres utvalgte variabler for å undersøke hvor sensitiv modellen er for endringer. Denne type analyser gjøres i form av en-veis, to-veis og flerveis sensitivitetsanalyser og i scenarioanalyser.

Det anbefales å analysere metodologisk- og strukturell usikkerhet, samt usikkerhet knyttet til generaliserbarhet, ved hjelp av deterministiske sensitivitetsanalyser i den grad det er mulig.

Deterministiske sensitivitetsanalyser vil ikke alene kunne belyse usikkerheten fullt ut, og bør suppleres med probabilistiske analyser og diskusjon. Enveis sensitivitetsanalyser vil sjelden gi et

---

<sup>8</sup> Metodologisk usikkerhet reduseres ved anbefaling av foretrukket metode/tilnærming, som for eksempel ved å anbefale/kreve bruk av ett livskvalitetsinstrument (EQ-5D) og en gitt diskonteringsrate (4 %).

tilfredsstillende bilde av hvordan modellens resultater avhenger av samvariasjon mellom variable eller av analysens samlede parameterusikkerhet. For to-veis og flerveis sensitivitetsanalyser blir antall mulige kombinasjoner av variasjoner i parameterne fort uoverkommelig, og beslutningstakeren får ikke illustrert hvor sannsynlige ulike utfall er. Deterministiske sensitivitetsanalyser alene er derfor ikke tilstrekkelig for å håndtere parameterusikkerhet.

### **Enveis sensitivitetsanalyser**

I en enveis sensitivitetsanalyse varierer man verdiene til en og en variabel om gangen. For eksempel kan parametere med relevante data for spredning varieres innenfor 95 % konfidensintervall eller relevant kredibilitetsintervall.

Alle parametere undersøkes i enveis sensitivitetsanalyse. Dette bør oppsummeres i en tabell i modellen. De viktigste parametere i enveis sensitivitetsanalyser presenteres både i tabell og i tornadodiagram. Tidshorisont, legemiddelpriser for intervensjon og komparator(er), livskvalitetsvekter, parametriseringsfunksjoner for forløpsdata samt effektparametere skal alltid inkluderes.

### **To- og flerveis sensitivitetsanalyser**

I to- og flerveis sensitivitetsanalyser varierer man hhv. verdien til to eller flere variabler samtidig.

### **Scenarioanalyser**

En scenarioanalyse utgjør et utvalg av alle mulige flerveis sensitivitetsanalyser. Utvalget gjøres ofte slik at det representerer f. eks et hovedalternativ, en «worst case»-analyse og en «best case»-analyse.

## **12.2.2 Probabilistiske sensitivitetsanalyser (PSA)**

I PSA defineres en rekke utvalgte variabler som stokastiske variabler, med tilknyttet sannsynlighetsfordeling. Begrunn valget av variabler som inkluderes i PSA og deres sannsynlighetsfordeling. Variabelens sannsynlighetsfordeling og dens viktigste momenter (som oftest forventningsverdi og varians), baseres fortrinnsvis på empiriske data. Ved manglende empiriske data, må det velges en sannsynlighetsfordeling for variabelen. Variabeltypen avgjør hvilken fordelingsfunksjon man velger, men det er kun et lite antall typer sannsynlighetsfordelinger som er relevante for bruk i PSA (se for eksempel Drummond 2015 (13)).

PSA bør benyttes for å belyse parameterusikkerhet. I prinsippet kan modellusikkerhet også analyseres ved hjelp av PSA hvor man tilordner sannsynlighetsvekter og fordelinger til ulike alternative forutsetninger, og dette anbefales dersom det er mulig og hensiktsmessig.

PSA skal presenteres ved hjelp av spredningsdiagram av simuleringene vist i kostnadseffektivitetsplanet, cost-effectiveness acceptability curves (CEAC) og value-of-Information analysis (Vol) ved expected value of perfect information (EVPI). Expected value of perfect parameter information (EVPPI) kan også presenteres.

## 13 Budsjettkonsekvenser

I metodevurderinger skal budsjettkonsekvenser anslås. Analysene leveres i regneark som tillater Statens legemiddelverk å gjøre egne beregninger med endrede forutsetninger. Dokumenter forutsetningene for budsjettanalysene.

### 13.1 Metodevurderinger for forhåndsgodkjent refusjon

I metodevurderinger for forhåndsgodkjent refusjon deles budsjettkonsekvensene i konsekvenser for folketrygdens legemiddelbudsjett 13.1.1 og konsekvenser for helse- og omsorgstjenesten samlet 13.1.2.

#### 13.1.1 Budsjettkonsekvenser for folketrygdens legemiddelbudsjett

Folketrygdens utgifter beregnes i to scenarier – ett dersom det nye legemidlet får forhåndsgodkjent refusjon og ett annet dersom det nye legemidlet ikke får forhåndsgodkjent refusjon. Budsjettvirkningen er differansen mellom de to scenariene i hvert av de første fem årene.

Utgifter for folketrygden beregnes med utgangspunkt i følgende faktorer:

- Folketrygdens utgifter (på forhåndsgodkjent refusjon) til legemidlet som vurderes og til konkurrerende legemidler. Det er kun legemiddelutgifter som skal inkluderes, og det er kun folketrygdens utgifter som skal inkluderes.
- Det skal gjøres beregninger både med legemidlenes maksimalpris (maks-AUP) og legemidlenes faktiske pris (f.eks. refusjonspris, trinnpris) inklusive rabatter. Prisene skal inkludere merverdiavgift.
- Utgiftene regnes uten diskontering.
- Legemidlets antatte markedsandel blant de pasientene som oppfyller refusjonsvilkårene i hvert av de første fem årene etter tidspunktet for refusjonsvedtaket.
- Utgiftene for hvert av de fem første årene med forhåndsgodkjent refusjon. År 1 er første fulle kalenderår etter innsendt dokumentasjon. Utgiftene skal ikke beregnes for de fem første årene akkumulert.
- Pasientenes egenandeler skal ikke inkluderes.

Tabellene nedenfor viser hvordan beregningen av merutgifter for folketrygdens legemiddelbudsjett kan gjøres.

#### Antall pasienter

Antall pasienter som forventes å bli behandlet med legemidlet som vurderes samt med konkurrerende legemidler i de første fem årene, presenteres i tabell 1. Dette gjelder for situasjonen der det vurderte legemidlet får forhåndsgodkjent refusjon. Dersom legemidlet til vurdering ikke får forhåndsgodkjent refusjon, er antall pasienter som anslått i tabell 2.

*Tabell 1: Antall pasienter som forventes å bli behandlet over den neste femårs-perioden – dersom legemidlet får forhåndsgodkjent refusjon.*

|                                    | År 1 | År 2 | År 3 | År 4 | År 5 |
|------------------------------------|------|------|------|------|------|
| Legemidlet vi vurderer*            |      |      |      |      |      |
| Konkurrerende legemiddel 1*        |      |      |      |      |      |
| Konkurrerende legemiddel 2* (osv.) |      |      |      |      |      |

\* Antall pasienter som får et legemiddel på individuell stønad telles ikke med

*Tabell 2: Antall pasienter som forventes å bli behandlet den neste femårs-perioden – dersom legemidlet IKKE får forhåndsgodkjent refusjon.*

|                                    | År 1 | År 2 | År 3 | År 4 | År 5 |
|------------------------------------|------|------|------|------|------|
| Legemidlet vi vurderer*            |      |      |      |      |      |
| Konkurrerende legemiddel 1*        |      |      |      |      |      |
| Konkurrerende legemiddel 2* (osv.) |      |      |      |      |      |

\* Antall pasienter som får et legemiddel på individuell stønad telles ikke med

### Utgifter per pasient

Beregn utgifter per pasient per år for de ulike behandlingene. Anslagene bør være konsistente med tilsvarende beregninger i analysene av kostnad per QALY.

### Budsjettvirkninger

Multipliser utgift per pasient per år med antall pasienter per år for de aktuelle legemidlene. Summer deretter utgiftene for hvert år og sett inn i tabell 3 under. I nederste rad i tabellen presenteres de estimerte budsjettvirkninger ved innføring av metoden.

*Tabell 3: Forventet budsjettvirkning av forhåndsgodkjent refusjon for legemiddel ved aktuell indikasjon.*

|                                                                     | År 1    | År 2    | År 3    | År 4    | År 5    |
|---------------------------------------------------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Legemidlet vi vurderer får forhåndsgodkjent refusjon                | X1      | X2      | X3      | X4      | X5      |
| Minus:<br>Legemidlet vi vurderer får ikke forhåndsgodkjent refusjon | Y1      | Y2      | Y3      | Y4      | Y5      |
| = Budsjettvirkning av anbefaling                                    | X1 - Y1 | X2 - Y2 | X3 - Y3 | X4 - Y4 | X5 - Y5 |

### 13.1.2 Budsjettkonsekvenser for helse- og omsorgstjenesten samlet

I beregning av samlede budsjettkonsekvenser for helsetjenesten inngår budsjettkonsekvensene for folketrygdens legemiddelbudsjett som beskrevet i kapittel 13.1.1. I tillegg skal

budsjettkonsekvensene for andre kostnadskomponenter i helse- og omsorgstjenesten anslås som følger:

- Det lages to scenarioer - ett med forhåndsgodkjent refusjon og ett uten forhåndsgodkjent refusjon for legemidlet som vurderes.
- For hvert scenario beregnes utgiftene i hvert av de første fem årene.
- Utgiftene beregnes med merverdiavgift, men uten diskontering
- Berørte utgifter i helse- og omsorgstjenesten inkluderes, herunder legemiddelutgifter som ikke finansieres av folketrygden. Utgifter for øvrig kan være knyttet til kontroller, laboratorietester, innleggelser, personellbehov osv. Det er kun utgiftsposter som ventes å være forskjellig i de to scenariene, som inkluderes i beregningene.
- Budsjettvirkningen er differansen mellom de to scenariene i hvert av de første fem årene.

### **13.2 Metodevurderinger for sykehuslegemidler (i Nye metoder)**

Budsjettkonsekvensene deles i tre:

- Legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten
- Andre kostnader for spesialisthelsetjenesten
- Andre kostnader i helse- og omsorgstjenesten

Kostnadene beregnes i to scenarier – ett dersom det nye legemidlet blir innført i spesialisthelsetjenesten, og ett annet dersom det nye legemidlet ikke blir innført. Budsjettvirkningen er differansen mellom de to scenariene i hvert av de første fem årene.

Legemiddelkostnadene for spesialisthelsetjenesten beregnes på tilsvarende måte som konsekvensene for folketrygdens legemiddelbudsjett beregnes i metodevurderinger for forhåndsgodkjent refusjon, se kapittel 13.1.1.

Andre kostnader for hhv. spesialisthelsetjenesten og helse- og omsorgstjenesten beregnes på tilsvarende måte som i kapittel 13.1.2.

## 14 Referanser

1. Helse- og omsorgsdepartementet. Meld. St. 34 Verdier i pasientens helsetjeneste. 2015-2016.
2. Kirkehei I, Ormstad SS. Litteratursøk. Norsk epidemiologi. 2013;23(2).
3. Egger M, Juni P, Bartlett C, Holenstein F, Sterne J. How important are comprehensive literature searches and the assessment of trial quality in systematic reviews?: Empirical study. NCCHTA; 2003.
4. Dias S, Welton NJ, Sutton AJ, Ades A. NICE DSU Technical Support Document 1: Introduction to evidence synthesis for decision making. University of Sheffield, Decision Support Unit. 2011:1-24.
5. Gold MR, Siegel JE, Russell LB, Weinstein MC. Cost effectiveness in health and medicine: Oxford University Press, Oxford; 1996.
6. Sanders GD, Neumann PJ, Basu A, Brock DW, Feeny D, Krahn M, et al. Recommendations for conduct, methodological practices, and reporting of cost-effectiveness analyses: second panel on cost-effectiveness in health and medicine. Jama. 2016;316(10):1093-103.
7. EuroQol. EQ-5D [updated 16.05.2017. Available from: <http://www.euroqol.org/>.
8. Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. Medical care. 1997;35(11):1095-108.
9. Longworth L, Rowen D. NICE DSU Technical Support Document 10: The Use of mapping methods to estimate health state utility values. 2011.
10. Ara R, Wailoo, A.J. NICE DSU Technical Support Document 12: The use of health state utility values in decision models. 2011.
11. Finansdepartementet. Rundskriv R-109/14 - Prinsipper og krav ved utarbeidelse av samfunnsøkonomiske analyser mv. 2014.
12. Direktoratet for økonomistyring. Veileder i samfunnsøkonomiske analyser. 2014.
13. Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. Methods for the economic evaluation of health care programmes: Oxford university press; 2015.
14. Briggs AH, Weinstein MC, Fenwick EA, Karnon J, Sculpher MJ, Paltiel AD, et al. Model parameter estimation and uncertainty: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-6. Value in Health. 2012;15(6):835-42.
15. Kruschke J. Doing Bayesian data analysis: A tutorial with R, JAGS, and Stan: Academic Press; 2014.
16. Jansen JP, Trikalinos T, Cappelleri JC, Daw J, Andes S, Eldessouki R, et al. Indirect treatment comparison/network meta-analysis study questionnaire to assess relevance and credibility to inform health care decision making: an ISPOR-AMCP-NPC Good Practice Task Force report. Value in Health. 2014;17(2):157-73.
17. Signorovitch JE, Sikirica V, Erder MH, Xie J, Lu M, Hodgkins PS, et al. Matching-adjusted indirect comparisons: a new tool for timely comparative effectiveness research. Value in Health. 2012;15(6):940-7.
18. Dias S, Welton NJ, Sutton AJ, Ades A. NICE DSU technical support document 2: a generalised linear modelling framework for pairwise and network meta-analysis of randomised controlled trials. 2011.
19. Dias S, Sutton AJ, Welton NJ, Ades A. NICE DSU Technical Support Document 3: Heterogeneity: subgroups, meta-regression, bias and bias-adjustment. Sheffield: Decision Support Unit SchARR. 2011:1-24.
20. Dias S, Welton NJ, Sutton AJ, Caldwell DM, Lu G, Ades A. NICE DSU Technical Support Document 4: Inconsistency in networks of evidence based on randomised controlled trials. NICE Decision Support Unit. 2011.

21. Dias S, Welton NJ, Sutton AJ, Ades A. NICE DSU Technical Support Document 5: Evidence synthesis in the baseline natural history model. Citeseer; 2011.
22. Ades A, Caldwell DM, Reken S, Welton NJ, Sutton AJ, Dias S. NICE DSU Technical Support Document 7: Evidence synthesis of treatment efficacy in decision making: a reviewer's checklist. Available from <http://www.nicedsu.org.uk>. 2012.
23. Phillippo DM, Ades A, Dias S, Palmer S, Abrams KR, Welton NJ. NICE DSU TECHNICAL SUPPORT DOCUMENT 18: METHODS FOR POPULATION-ADJUSTED INDIRECT COMPARISONS IN SUBMISSIONS TO NICE. 2016.
24. Bradburn M, Clark T, Love S, Altman D. Survival analysis Part III: multivariate data analysis-choosing a model and assessing its adequacy and fit. The British Journal of Cancer. 2003;89(4):605.
25. Bradburn MJ, Clark TG, Love S, Altman D. Survival analysis part II: multivariate data analysis-an introduction to concepts and methods. The British Journal of Cancer. 2003;89(3):431.
26. Clark T, Bradburn M, Love S, Altman D. Survival analysis part IV: further concepts and methods in survival analysis. The British Journal of Cancer. 2003;89(5):781.
27. Clark T, Bradburn M, Love S, Altman D. Survival analysis part I: basic concepts and first analyses. The British Journal of Cancer. 2003;89(2):232.
28. Dohoo I, Martin W, Stryhn H. Methods in Epidemiologic Research. Charlottetown, Prince Edward Island: AVC. Inc; 2012.
29. Latimer NR. Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials—extrapolation with patient-level data: inconsistencies, limitations, and a practical guide. Medical Decision Making. 2013;33(6):743-54.
30. Latimer N. NICE DSU technical support document 14: survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials-extrapolation with patient-level data. Sheffield: Report by the Decision Support Unit. 2011.
31. Bagust A, Beale S. Survival Analysis and Extrapolation Modeling of Time-to-Event Clinical Trial Data for Economic Evaluation An Alternative Approach. Medical Decision Making. 2014;34(3):343-51.
32. Latimer NR, Abrams KR. NICE DSU Technical Support Document 16: Adjusting survival time estimates in the presence of treatment switching. School of Health and Related Research, University of Sheffield, Sheffield, UK. 2014:b12.
33. Brazier J, Longworth L. NICE DSU technical support document 8: an introduction to the measurement and valuation of health for NICE submissions. NICE Decision Support Unit, London. 2011.
34. Sun S, Irestig R, Burstrom B, Beijer U, Burstrom K. Health-related quality of life (EQ-5D) among homeless persons compared to a general population sample in Stockholm County, 2006. Scand J Public Health. 2012;40(2):115-25.
35. Burström K, Johannesson M, Diderichsen F. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. Quality of life research. 2001;10(7):621-35.
36. SSB. Dødelighetstabeller, 2016 [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode/aar/2017-03-09?fane=tabell&sort=nummer&tabell=297661>].

# Appendiks 1 Dokumentasjon av relativ effekt ved indirekte sammenligninger

## 1.1 Generelt

Begrunn hvorfor det er nødvendig å benytte indirekte sammenligning.

Problemstillingen skal være tydelig formulert.

Før det utføres en indirekte sammenligning skal kjente effektmodifiserende og prognostiske faktorer beskrives så fullstendig som mulig basert på *a priori* kunnskap.

## 1.2 Litteratursøk

Utfør et fullstendig, systematisk litteratursøk. Beskriv litteratursøket detaljert, både for aktuell intervensjon og for valgt(e) komparator(er). Ved litteratursøk som skal støtte dokumentasjon for relativ effekt, må det tas hensyn til PICO<sup>9</sup>.

Alle relevante data fra litteratursøket beskrives i henhold til mal for innsendelse av dokumentasjon og som beskrevet i kapittel 4.

## 1.3 Forutsetninger

Beskriv hvilke forutsetninger som er lagt til grunn for den indirekte sammenligningen, og vurder om forutsetningene er oppfylt. Hvordan er ulikhet, heterogenitet og (manglende) konsistens håndtert?

## 1.4 Statistiske metoder

Redegjør for valg av statistisk metode. Benytt egnede statistiske metoder og beskriv disse i detalj. Presenter alle relevante forhold ved de statistiske analysene på en transparent måte. Dette gjelder bl.a. gjennomføringen av justerte indirekte sammenligninger, håndtering av flerarmede studier, benyttelse av random-effects eller fixed-effects modell, tekniske detaljer, programmeringskoder, håndtering av utliggere (outliers) og særskilt innflytelsesrike studier/datasett, sensitivitetsanalyser.

Valg av fixed eller random effekt modell skal baseres på hvorvidt studiene er gjennomført med like forutsetninger. Metaanalyser inkluderer studier som er klinisk og metodisk mangfoldige og det forventes heterogenitet i studieeffekt. Av denne grunn foretrekkes som regel random effekt modeller.

**Dersom Bayesiansk statistikk anvendes, skal det som minimum også beskrives følgende (15):**

Valg av priors: Dersom informative priors velges bør også en sensitivitetsanalyse med ikke-informative priors presenteres i tillegg. Ved valg av informative priors skal det dokumenteres hvilke forutsetninger og hvilke data disse informative priors er basert på.

Beregning av kredibilitetsintervallene (CrI): Beskriv metodene for å beregne og definere CrI.

---

<sup>9</sup> PICO: Patient, Intervention, Comparator, Outcome

Definisjon og diskusjon av region of practical equivalence (ROPE): Beskriv kriteriene og informasjonskildene som ROPE er basert på.

Legg ved en grafisk presentasjon av relevante posterior distribusjoner med den valgte prior for de mest relevante utfallsmål.

**Dersom MAIC eller STC benyttes, skal som minimum følgende også utføres:**

Beskriv nøye populasjonen som metodevurderingen gjelder, og beskriv i hvilken grad den justerte populasjonen (MAIC eller STC) avviker fra denne.

Beskriv og diskuter med bakgrunn i klinisk kunnskap, om studiene som sammenlignes er tilstrekkelig overlappende mht. studiedesign, inklusjonskriterier, pasientkarakteristika, definisjon av utfallsmål og rapportering av data.

Gjør rede for hvilke effektmodifiserende (ved MAIC og STC) og prognostiske faktorer (ved MAIC) som ikke er balanserte i studiene som sammenlignes, og vurder i hvilken grad det er tilstrekkelig informasjon i studiene til å korrigere fullstendig for alle disse faktorene. Gjør rede for kovariater som det ikke kan tas hensyn til i analysen. Diskuter risikoen for umålte konfunderende faktorer som kan ha innvirkning på analysen.

I en MAIC blir pasienter fra studien med individuelle pasientdata (IPD) tildelt vektor<sup>10</sup> slik at de vektete gjennomsnittlige pasientkarakteristika tilsvarer det som er rapportert fra studien uten IPD (publiserte, aggregerte data). Effektiv utvalgsstørrelse (effective sample size, *n eff*) bør rapporteres for den «balanserte» populasjonen, dvs. hvor stor del av informasjonen fra indekspopulasjonen som bidrar til justert utfallsmål i den indirekte sammenligningen.

Beskriv og begrunn med bakgrunn i klinisk kunnskap konsekvenser av at en variabel eventuelt er utelukket fra vektingen.

For en mer detaljert beskrivelse av gjennomføring av MAIC eller STC anbefales Jansen et al og Signorovitch et al (16, 17) samt DSU fra NICE (4, 18-23).

---

<sup>10</sup> Pasienter i en behandlingsarm (studien med IPD) vektet med inverse odds for å være i aktuell behandlingsgruppe versus i den andre behandlingsgruppen (studien med kun publiserte aggregerte data).

## Appendiks 2 Bruk av forløpsdata i helseøkonomiske analyser

### 2.1 Innledning

Med forløpsdata menes alle data hvor tid til hendelse (time-to-event) er utfallsmålet. Eksempler er tid til progresjon ved kreftsykdom, dvs. progresjonsfri overlevelse (PFS), og tid til død, dvs. generell overlevelse (OS). Tid til en kardiovaskulær hendelse er også forløpsdata.

I helseøkonomiske analyser anvendes vanligvis en form for parametrisering med framskrivning av de kliniske forløpsdataene utover den faktiske studieperioden. Nedenfor spesifiseres det hvordan parametrisering og framskrivning av forløpsdata skal gjøres i helseøkonomiske analyser som sendes inn til Statens legemiddelverk for vurdering. Dette gjelder uavhengig av om den relative effekten er framkommet ved direkte eller indirekte sammenlikninger. For valg av tidshorisont, se kapittel 10.3 Tidshorisont.

### 2.2 Parametrisering av data fra kliniske studier

I helseøkonomiske analyser ønsker man ofte å kunne predikere fremover i tid. Dette innebærer at man ekstrapolerer forløpsdata utover den faktiske oppfølgingstiden i den kliniske studien. I slike analyser anvendes det derfor ofte en type parametrisk forløpsdatafunksjon. Parametriske funksjoner er basert på en antagelse om at underliggende risiko for hendelse (baseline risk) følger en gitt fordeling, i motsetning til ikke-parametriske (eks.: Kaplan-Meier) og semiparametriske (eks: Cox modell) funksjoner. Ulike parametriske funksjoner kan gi svært forskjellige estimater.

Valg av parametriseringsfunksjon gjøres basert på statistiske analyser av beste matematiske tilpasning i kombinasjon med biologiske kriterier relatert til kunnskap om hvordan risikoen for hendelser forventes å utvikle seg for den aktuelle tilstanden/sykdommen og for det aktuelle endepunktet. Eksempelvis vil noen tilstander ha en høy risiko for hendelse innledningsvis for deretter å avta (bifasisk), mens for andre vil risikoen for hendelsen øke eller synke monotont.

Parametrisering skal i utgangspunktet være basert på de faktiske dataene fra de kliniske studiene og således belyse den direkte effekten av behandlingen som vurderes. Funksjonsvalg for parametrisering kan støttes/valideres med eksterne data som angitt i kapittel 3.2 i dette appendikset, men parametrisering må først og fremst adressere den effekten som kan tilskrives den nye intervensjonen.

Statistiske tester og grafiske vurderinger må gjøres systematisk for å kunne velge riktigst mulig parametrisk funksjon (24-31).

For at en bestemt funksjon skal være tilstrekkelig godt tilpasset må følgende to kriterier være oppfylt:

1. Funksjonen skal være godt tilpasset observerte effektdata (intern validitet)
2. Den ekstrapolerte delen er klinisk og biologisk plausibel (ekstern validitet)

Begrunn nøye valg av funksjon i lys av de to kriteriene nevnt ovenfor. Funksjoner som ikke oppfyller begge disse kriteriene er sannsynligvis lite passende.

### **2.2.1 Intern validitet – tilpasning til kliniske data**

Med intern validitet menes hvor godt tilpasset en parametrisk funksjon er til de kliniske dataene (oftest Kaplan-Meier data). Samtlige punkter i listen nedenfor må som et minimum leveres for å dokumentere intern validitet:

- Log-kumulativ hasard plot for de ulike parametriske funksjonene som guide for valg av parametrisk funksjon og valg mellom proporsjonal hasard modell (PH) eller accelerated failure time modell (AFT).
- Statistiske tester og grafisk presentasjon av proporsjonal hasard (PH) hvis slik modell er valgt. Eksempler er log-kumulativ hasardsplot og plot basert på Schoenfeld residualer, men dersom andre grafiske metoder er bedre egnet, skal disse anvendes.
- Hvis hverken PH eller AFT ser passende ut, må en annen mer fleksibel funksjon vurderes, eksempelvis en piecewise funksjon.
- Akaike's Information Criteria (AIC), Bayesian Information Criteria (BIC) og/eller andre passende tester for de funksjonene som er aktuelle basert på de ovenfor beskrevne kriterier.
- Grafisk presentasjon av forløpsdatakurver hvor både Kaplan-Meier (KM) data og den parametriske fordelingen vises i samme figur.
- I noen tilfeller kan det være aktuelt med kurver med KM data for den første delen av studieperioden, og deretter med en parametrisk hale som viser framskrivningen utover dette punktet (transition point). Transition point vurderes i det enkelte tilfellet. Som et minstekrav må det presenteres en analyse der halen er satt på det tidspunktet der 50% av den inkluderte populasjonen i hver behandlingsarm fortsatt er «at risk».

### **2.2.2 Ekstern validitet - plausibiliteten til ekstrapolert del av kurve**

Med ekstern validitet menes plausibiliteten til den ekstrapolerte delen av overlevelseskurven. Dette må dokumenteres og begrunnes biologisk og klinisk for den aktuelle pasientgruppen. Eksterne data kan anvendes for å validere/underbygge antagelser i ekstrapoleringen. Eksterne data kan omfatte data fra en annen studie i lignende pasientgruppe eller data fra et nasjonalt/ internasjonalt register med langtidsoppfølging for relevant pasientgruppe. Det presiseres at pasientpopulasjonen må være relevant blant annet med hensyn til pasientkarakteristika, forbehandling og behandlingslinje.

Eksterne data kan kun betraktes som indikative. Bruk av eksterne data krever en balansert diskusjon av hvorvidt eventuelle ulikheter i langtidsoverlevelse mellom framskrevet overlevelseskurve og ekstern datakilde skyldes

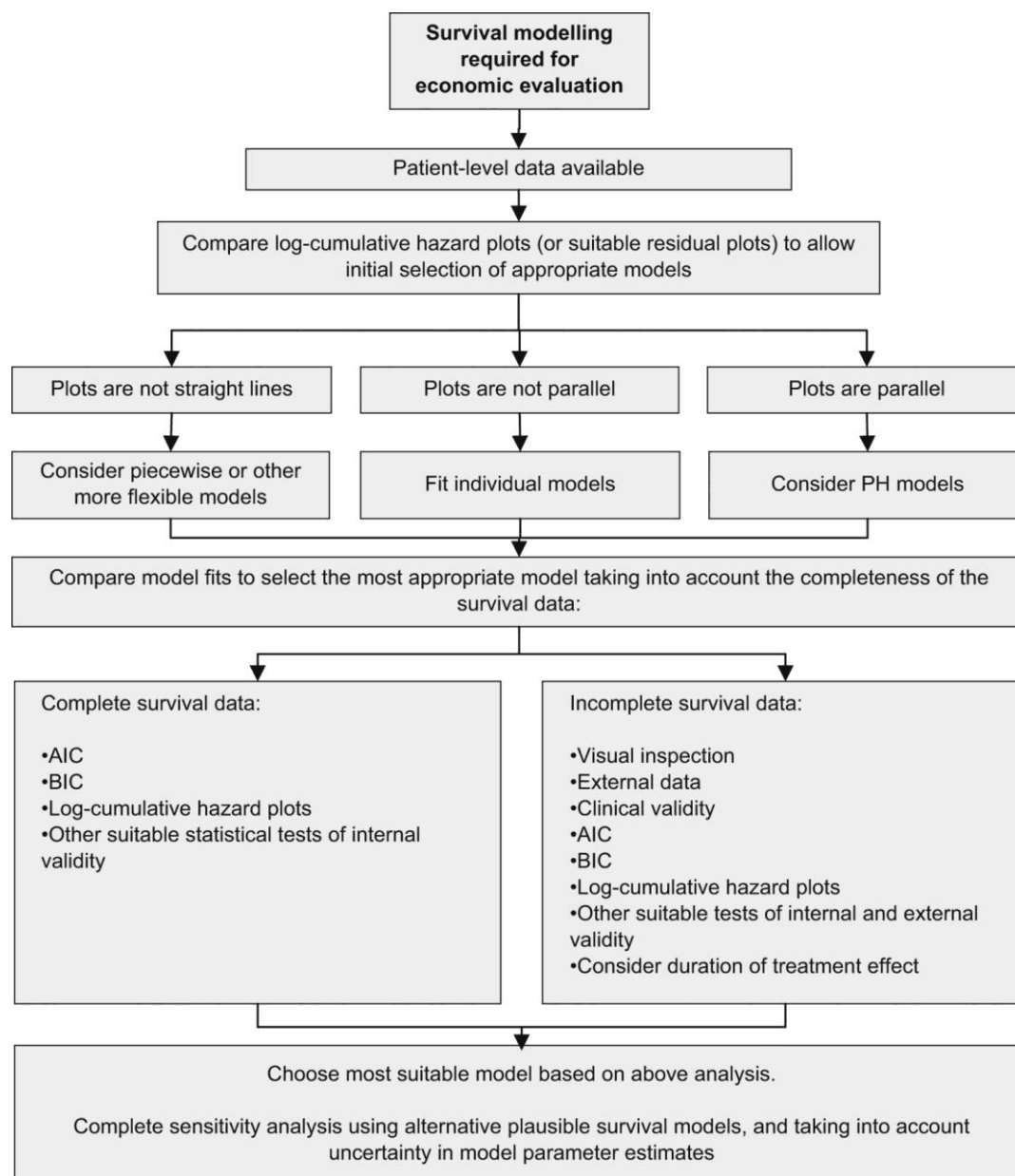
- svakheter i valgt parametrisk funksjon og/eller
- begrensninger i den eksterne datakilden

Eksterne data vil i all hovedsak kun være tilgjengelig for komparatorarmen, og vil derfor være mest nyttig for å vurdere framskrivning av denne. Derfor vil klinisk valide antagelser om varigheten av behandlingseffekt være nødvendig for ekstrapolering av effekten av intervensjonen. Antagelsene kan være i form av kliniske ekspertuttalelser, vurdering av virkningsmekanisme og biologisk plausibilitet. Ulike antagelser skal testes i scenarioanalyser.

### 2.2.3 Algoritme og implementering i den helseøkonomiske modell

Figuren nedenfor viser algoritme for valg av parametrisk modell i forløpsanalyser.

Figur 1: Algoritme for seleksjon av parametrisk modell. Fra Latimer 2013 (29)



## 2.3 Studier der pasienter kan bytte over til aktiv (ny) intervensjon

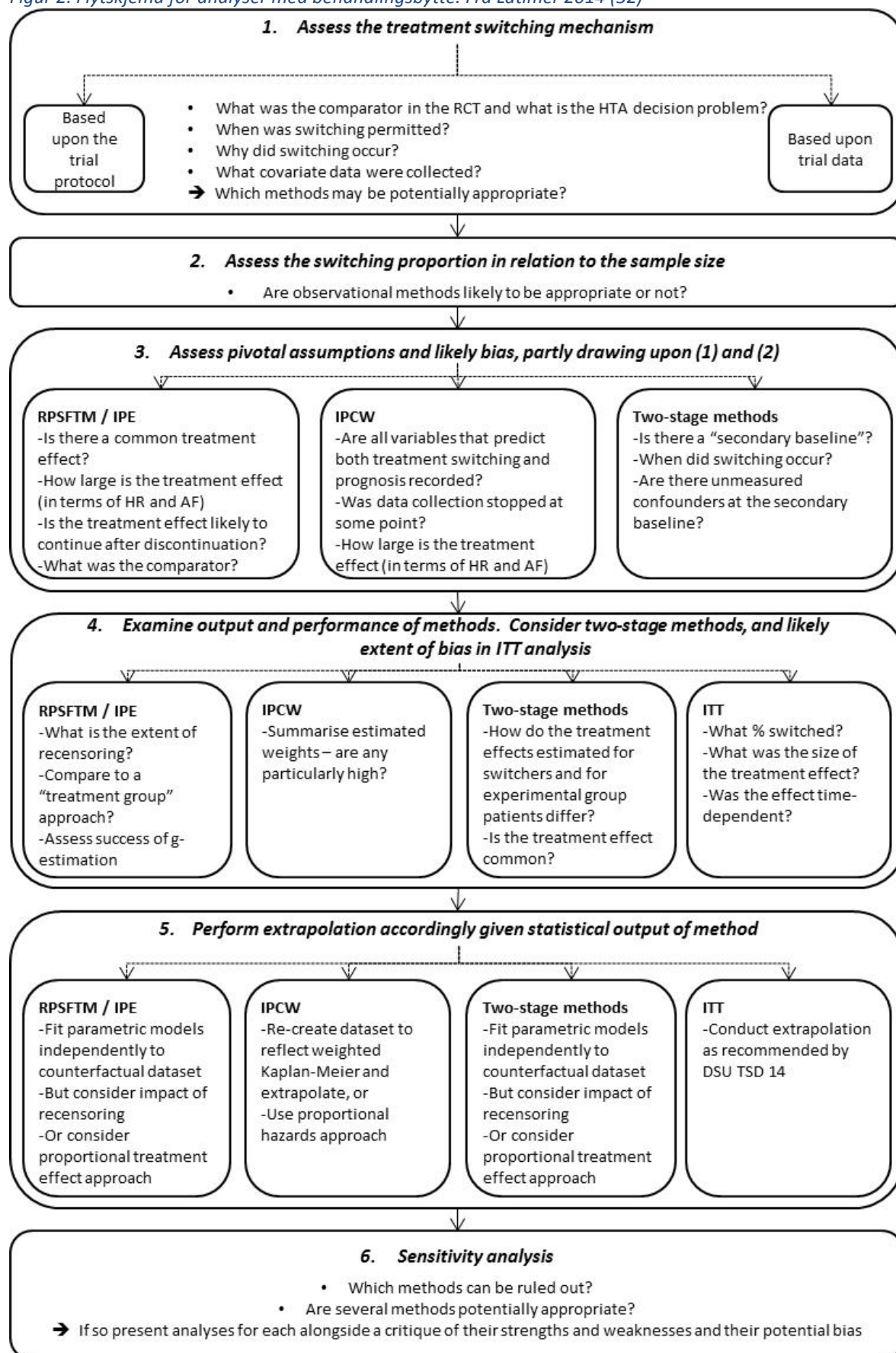
Mange kontrollerte kliniske studier tillater av etiske grunner at pasienter i kontrollarmen bytter over til intervensjonsarmen eller annen aktiv behandling ved et gitt tidspunkt, ofte ved progresjon av sykdom (treatment switching, crossover). I innsendt dokumentasjon skal det belyses hvorfor dette ble gjort, og når pasienten byttet behandling.

Av etiske grunner er det relativt vanlig med behandlingsbytte i kreftstudier. I slike tilfeller vil effektestimatet for totaloverlevelse bli påvirket av behandlingsbyttet. Det finnes flere korrigeringsmetoder som kan brukes for å gi et estimat på overlevelse, gitt at bytte ikke hadde funnet sted. Hvilken metode som er mest passende, avhenger av de aktuelle dataene, og må vurderes i det enkelte tilfellet. Ofte er en bestemt metode prespesifisert i studiens analyseplan. En ITT analyse (eller den aktuelle primæranalysen hvis dette ikke er ITT) med estimat uten justering for behandlingsbytte skal alltid leveres.

Analyser hvor det er korrigert for behandlingsbytte, kan leveres. Begrunn i så fall hvorfor den anvendte korrigeringsmetoden er benyttet og andre korrigeringsmetoder ikke er benyttet, med tilhørende diskusjon rundt de ulike metodenes styrker, svakheter og antagelser (32).

Figur 2 angir en framgangsmåte både for valg av korreksjonsmetode og hvilke vurderinger som legges til grunn for parametrisering og framskrivning avhengig av metode for justering. ITT-analysen (eller annen primæranalyse) parametriseres og framskrives som beskrevet i punkt 2.2 ovenfor.

Figur 2: Flytskjema for analyser med behandlingsbytte. Fra Latimer 2014 (32)



## Appendiks 3 Livskvalitetsdata

### 3.1 Sjekkliste for egnethet av EQ-5D

Tabell 4 A checklist for assessing the inappropriateness of EQ-5D (33)

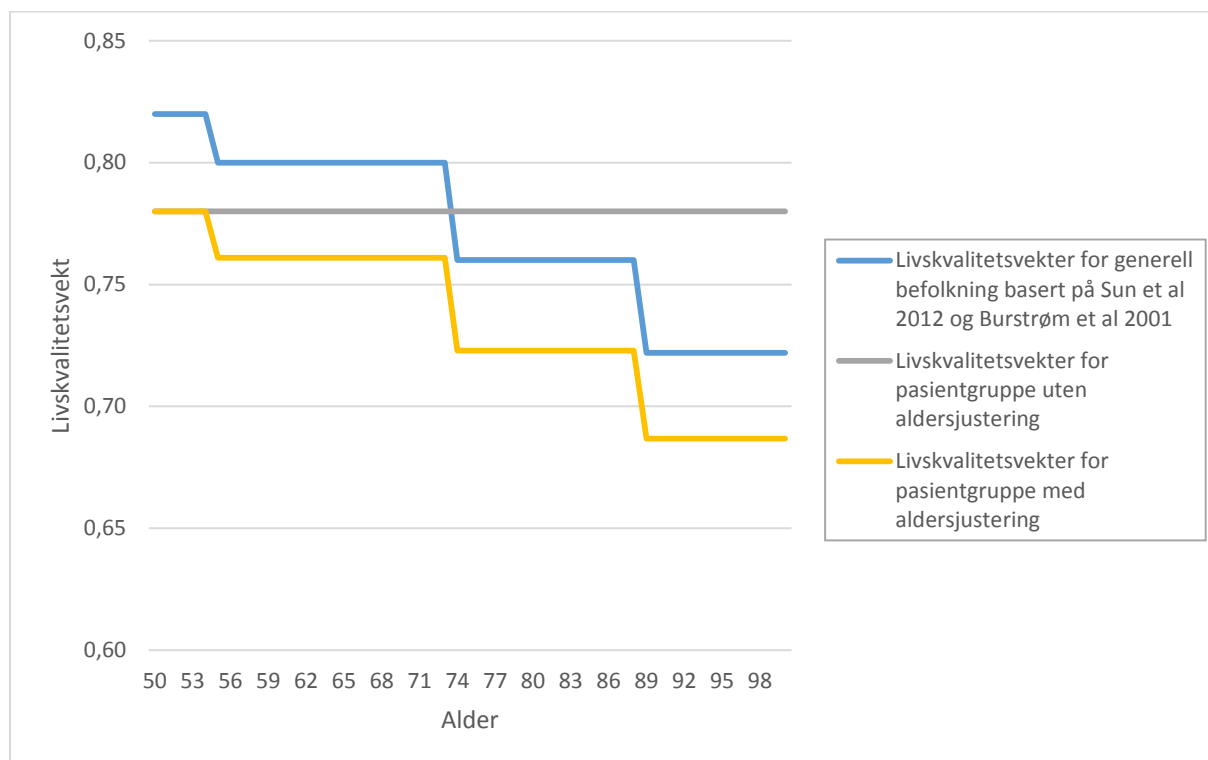
|                | Components                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Validity       | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Content validity:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Does the instrument exclude dimensions of health important to patients?</li> <li>- Do items appear insensitive?</li> </ul> </li> <li>- Face validity:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Are the items relevant and appropriate for the population?</li> </ul> </li> <li>- Construct validity:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Does the EQ-5D fail to reflect known differences between groups (preferably across the relevant dimensions)</li> <li>- Does EQ-5D and its relevant dimensions fail to converge with other measures of same concept?</li> </ul> </li> </ul> |
| Responsiveness | Does the instrument fail to reflect known changes in health?                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

### 3.2 Eksempel på aldersjustering av fremtidig forventet helsetilstand med multiplikativ metode

Anta at man ved modellering av en kronisk sykdom har en livskvalitetsvekt på 0,78 for den «beste» helsetilstanden som kan forventes for pasientene. Gjennomsnittsalder er 50 år, og modellen utføres i et livstidsperspektiv. Uten aldersjustering vil denne livskvalitetsvekten være konstant for andelen pasienter som oppnår «beste» helsetilstand i resten av livsløpet. Aldersspesifikke livskvalitetsvekter basert på studien til Sun et al (34), tilsier en livskvalitetsvekt på 0,82 ved alder 50 år i den generelle befolkningen. Tilsvarende er livskvalitetsvekten på 0,76 ved en alder på 80 år i den generelle befolkningen (se appendiks. 4.6). Uten aldersjustering vil man da operere med høyere helserelatert livskvalitet for pasientpopulasjonen etter 80-års alder enn det som er antatt for den generelle befolkningen, som vist i Figur 3. Dette kan være urealistisk/urimelig, og det er begrunnelsen for anbefalingene av aldersjustering av forventet fremtidig helsetilstand.

Aldersjusterte livskvalitetsvekter for pasientene i dette eksempelet vil være et resultat av livskvalitetsvekten på 0,78 multiplisert med en justeringsindeks som settes lik 1 ved start i modellen. I dette eksempelet reduseres indeksen over tid med utgangspunkt i aldersspesifikke livskvalitetsvekter basert på Sun et al og Burstrøm et al (34, 35) som vist i tabell 5 (det henvises også til appendiks. 4.6). Dette er illustrert i figur 3, der livskvalitetsvekter for den generelle befolkningen basert på data fra Sun et al og Burstrøm et al (34, 35) er representert ved den blå linjen. Den gule og den grå linjen viser livskvalitetsvekter for pasientene henholdsvis med og uten aldersjustering.

Figur 3: Utvikling av livskvalitetsvekter over tid



Tabell 5: Utrekning av aldersjusterte livskvalitetsvekter.

| Utgangsverdi på livskvalitetsvekt for pasientgruppe | Alder | Livskvalitetsvekt for generell befolkning basert på Sun et al 2012 og Burstrøm et al 2001 | Justeringsindeks | Aldersjusterte livskvalitetsvekter for pasientgruppe | Livskvalitetsvekter for pasientgruppe uten aldersjustering |
|-----------------------------------------------------|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| 0,78                                                | 50    | 0,82                                                                                      | 1,00             | 0,78                                                 | 0,78                                                       |
|                                                     | 51    | 0,82                                                                                      | 1,00             | 0,78                                                 | 0,78                                                       |
|                                                     | 52    | 0,82                                                                                      | 1,00             | 0,78                                                 | 0,78                                                       |
|                                                     | 53    | 0,82                                                                                      | 1,00             | 0,78                                                 | 0,78                                                       |
|                                                     | 54    | 0,82                                                                                      | 1,00             | 0,78                                                 | 0,78                                                       |
|                                                     | 55    | 0,80                                                                                      | 0,98             | 0,76                                                 | 0,78                                                       |
|                                                     | 56    | 0,80                                                                                      | 0,98             | 0,76                                                 | 0,78                                                       |
|                                                     | 57    | 0,80                                                                                      | 0,98             | 0,76                                                 | 0,78                                                       |
|                                                     | 58    | 0,80                                                                                      | 0,98             | 0,76                                                 | 0,78                                                       |
|                                                     | 59    | 0,80                                                                                      | 0,98             | 0,76                                                 | 0,78                                                       |
|                                                     | 60    | 0,80                                                                                      | 0,98             | 0,76                                                 | 0,78                                                       |
|                                                     | 61    | 0,80                                                                                      | 0,98             | 0,76                                                 | 0,78                                                       |
|                                                     | 62    | 0,80                                                                                      | 0,98             | 0,76                                                 | 0,78                                                       |
|                                                     | 63    | 0,80                                                                                      | 0,98             | 0,76                                                 | 0,78                                                       |
|                                                     | 64    | 0,80                                                                                      | 0,98             | 0,76                                                 | 0,78                                                       |
|                                                     | 65    | 0,80                                                                                      | 0,98             | 0,76                                                 | 0,78                                                       |
|                                                     | 66    | 0,80                                                                                      | 0,98             | 0,76                                                 | 0,78                                                       |
|                                                     | 67    | 0,80                                                                                      | 0,98             | 0,76                                                 | 0,78                                                       |
|                                                     | 68    | 0,80                                                                                      | 0,98             | 0,76                                                 | 0,78                                                       |
|                                                     | 69    | 0,80                                                                                      | 0,98             | 0,76                                                 | 0,78                                                       |
|                                                     | 70    | 0,80                                                                                      | 0,98             | 0,76                                                 | 0,78                                                       |
|                                                     | 71    | 0,80                                                                                      | 0,98             | 0,76                                                 | 0,78                                                       |
|                                                     | 72    | 0,80                                                                                      | 0,98             | 0,76                                                 | 0,78                                                       |
|                                                     | 73    | 0,80                                                                                      | 0,98             | 0,76                                                 | 0,78                                                       |
|                                                     | 74    | 0,76                                                                                      | 0,93             | 0,72                                                 | 0,78                                                       |
|                                                     | 75    | 0,76                                                                                      | 0,93             | 0,72                                                 | 0,78                                                       |
|                                                     | 76    | 0,76                                                                                      | 0,93             | 0,72                                                 | 0,78                                                       |
|                                                     | 77    | 0,76                                                                                      | 0,93             | 0,72                                                 | 0,78                                                       |
|                                                     | 78    | 0,76                                                                                      | 0,93             | 0,72                                                 | 0,78                                                       |
|                                                     | 79    | 0,76                                                                                      | 0,93             | 0,72                                                 | 0,78                                                       |
|                                                     | 80    | 0,76                                                                                      | 0,93             | 0,72                                                 | 0,78                                                       |
|                                                     | 81    | 0,76                                                                                      | 0,93             | 0,72                                                 | 0,78                                                       |
|                                                     | 82    | 0,76                                                                                      | 0,93             | 0,72                                                 | 0,78                                                       |
|                                                     | 83    | 0,76                                                                                      | 0,93             | 0,72                                                 | 0,78                                                       |
|                                                     | 84    | 0,76                                                                                      | 0,93             | 0,72                                                 | 0,78                                                       |
|                                                     | 85    | 0,76                                                                                      | 0,93             | 0,72                                                 | 0,78                                                       |
|                                                     | 86    | 0,76                                                                                      | 0,93             | 0,72                                                 | 0,78                                                       |
|                                                     | 87    | 0,76                                                                                      | 0,93             | 0,72                                                 | 0,78                                                       |
|                                                     | 88    | 0,76                                                                                      | 0,93             | 0,72                                                 | 0,78                                                       |
|                                                     | 89    | 0,72                                                                                      | 0,88             | 0,69                                                 | 0,78                                                       |
|                                                     | 90    | 0,72                                                                                      | 0,88             | 0,69                                                 | 0,78                                                       |
|                                                     | 91    | 0,72                                                                                      | 0,88             | 0,69                                                 | 0,78                                                       |
|                                                     | 92    | 0,72                                                                                      | 0,88             | 0,69                                                 | 0,78                                                       |
|                                                     | 93    | 0,72                                                                                      | 0,88             | 0,69                                                 | 0,78                                                       |
|                                                     | 94    | 0,72                                                                                      | 0,88             | 0,69                                                 | 0,78                                                       |
|                                                     | 95    | 0,72                                                                                      | 0,88             | 0,69                                                 | 0,78                                                       |
|                                                     | 96    | 0,72                                                                                      | 0,88             | 0,69                                                 | 0,78                                                       |
|                                                     | 97    | 0,72                                                                                      | 0,88             | 0,69                                                 | 0,78                                                       |
|                                                     | 98    | 0,72                                                                                      | 0,88             | 0,69                                                 | 0,78                                                       |
|                                                     | 99    | 0,72                                                                                      | 0,88             | 0,69                                                 | 0,78                                                       |
|                                                     | 100   | 0,72                                                                                      | 0,88             | 0,69                                                 | 0,78                                                       |

## Appendiks 4 Alvorlighetsberegninger

### 4.1 Detaljert fremgangsmåte for beregning av APT ved behandlende

#### 4.1.1 Alder

Definer gjennomsnittsalder ved behandlingsstart i den aktuelle norske pasientgruppen som er under vurdering for det nye behandlingstilbudet. Dersom aldersspredningen i pasientgruppen er svært skjevt fordelt, kan median alder vurderes. Det skal være samsvar mellom valg av alder i alvorlighetsberegninger, alder i klinisk praksis og alder i den helseøkonomiske modellen. Ved stor usikkerhet og sprikende anslag på alder fra ulike kilder, kan det være hensiktsmessig å operere med et aldersintervall. Redegjør for hvor i intervallet gjennomsnittet eller median mest sannsynlig ligger.

Kilder for alder kan være registerdata, studiedata og/eller informasjon fra kliniske eksperter. Benytt kilden som gjenspeiler den aktuelle populasjon i Norge best mulig.

#### 4.1.2 Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittsbefolkningen

Finn forventede antall gjenværende QALYs for gjennomsnittsbefolkningen fra alder funnet i punkt 4.1.1. Dette kan kalles kvalitetsjustert forventet gjenværende levetid fra den relevante alderen. Vi bruker benevnelsen QALY<sub>A</sub> – forkortelse for gjenværende QALYs ved alder A. Det er gjennomsnittsbefolkningens forventede gjenværende QALYs som inngår i beregningene, og ikke kjønns-spesifikke forventede QALYs.

For å få beregningene mest mulig sammenlignbare anbefales det at følgende hovedkilder brukes i beregningene av QALY<sub>A</sub>: Bruk dødelighetsdata for norsk befolkning fra Statistisk sentralbyrå i beregning av forventet gjenværende levetid ved ulike aldre (36). Dette kombineres med aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, for beregning av kvalitetsjustert gjenværende levetid for ulike aldre. I påvente av gode norske tall, anbefales bruk av svenske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, basert på Sun et al og Burström et al (34, 35). Tabellen i appendiks. 4.6 kan brukes. Tabellen viser forventede gjenværende kvalitetsjusterte leveår fordelt etter alder hos gjennomsnittsbefolkningen og er basert på kildene nevnt over.

#### 4.1.3 Prognose

Kalkuler gjennomsnittlig prognose for den relevante pasientpopulasjonen ved behandlingsstart. Prognosen er forventet antall gode leveår for pasientgruppen med dagens standardbehandling P<sub>A</sub>. Prognosen beregnes derfor for behandlingen pasientgruppen ville fått dersom den nye metoden ikke brukes, dvs. med dagens standardbehandling (komparator). Dersom det fra før ikke finnes aktiv behandling, skal valg av pasientpopulasjon for prognosen være i samsvar med retningslinjene for valg av komparator i helseøkonomiske analyser, for eksempel best supportive care eller ingen behandling, se valg av komparator, kapittel 3.4. Prognosen beregnes for resten av pasientgruppens levetid og baseres på gjennomsnittsverdi. Prognosen måles i QALYs. Beregn prognosen ut fra antall QALYs pasientene kan forvente med komparatorbehandlingen (som oftest dagens standardbehandling) i den helseøkonomiske analysen. Når helseøkonomiske beregninger er basert på en livssyklusmodell (f.eks. Markov), er det vanligvis hensiktsmessig med modellbaserte estimat for å sikre konsistens

mellom de ulike prioriteringskriteriene. Vi bruker i det følgende benevnningen  $P_A$  - for prognose ved alder A.

Kilder for prognose: Prognose, målt i udiskonterte QALYs, ved behandling med komparator i den helseøkonomiske modellen vil vanligvis være hensiktsmessig som kilder for alvorlighetsberegningen. Alternative kilder er relevante kliniske studier, registerdata eller data fra oppsummert litteratur.

#### **4.1.4 Absolutt prognosetap**

$$APT = QALY_{SA} - P_A$$

I beregningene brukes udiskonterte tall for  $QALY_{SA}$  og  $P_A$ .

## **4.2 Eksempler – beregning av alvorlighetsgrad ved behandlende tiltak**

### **4.2.1 Eksempel på beregning av absolutt prognosetap ved sykdom A.**

Basert på en helseøkonomisk modell med livstidsperspektiv.

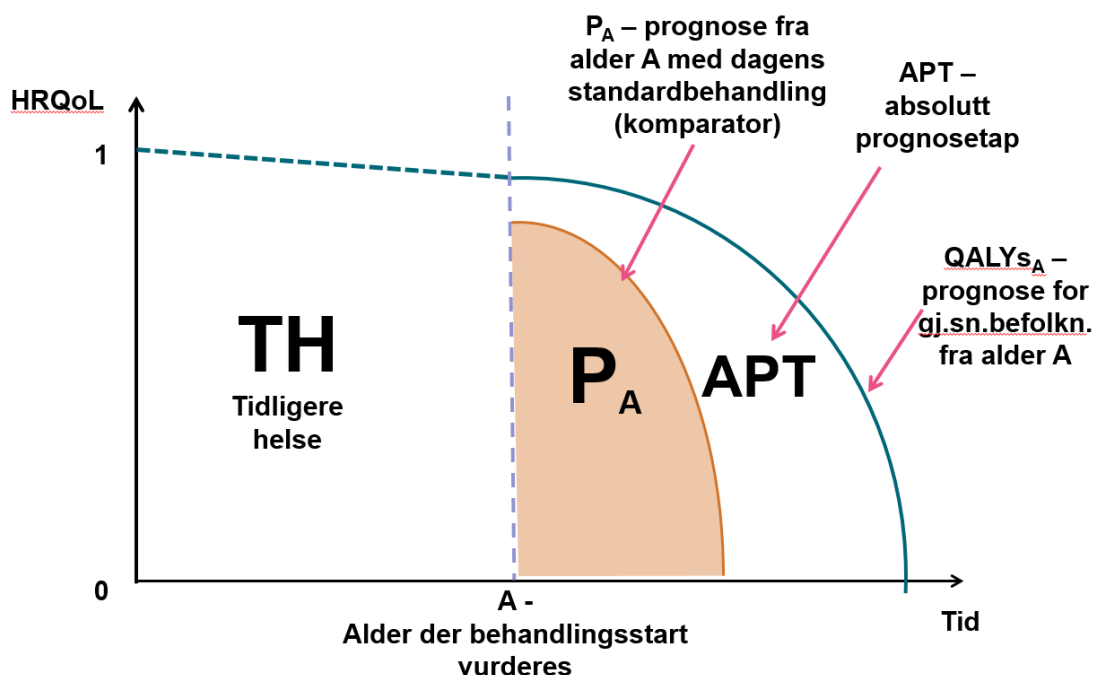
1. Alder. Gjennomsnittsalder for behandlingsstart i pasientgruppen som er aktuelle for tilbudet anslås til 57 år av kliniske eksperter, supplert med data fra nasjonale registre.
2. For en gjennomsnittlig 57-åring er forventet gjenværende gode leveår ( $QALY_{57}$ ) beregnet til 20,9 QALYs. Dette er basert på dødelighetsdata for den norske befolkning fra Statistisk sentralbyrå (36) og svenske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, med britiske befolkningsbaserte verdsettingstariffer (34, 35). Se appendiks. 4.6.
3. Prognose. Pasientene har en gjennomsnittlig forventet levetid på 2,5 år tilsvarende 1,5 QALYs (udiskontert) med dagens standardbehandling (komparator). Dette er basert på simuleringer med den helseøkonomiske modellen i produsentens dokumentasjon - etter at Statens legemiddelverk har vurdert dokumentasjonen.
4. APT blir da  $20,9 \text{ QALYs} - 1,5 \text{ QALYs} = 19,4 \text{ QALYs}$ .

Figur 4 under illustrerer beregningen av APT ved behandlende tiltak. Figuren gjelder for en gruppe pasienter. Y-aksen viser helserelatert livskvalitet (health related quality of life, HRQoL) på en skala fra 0 (død) til 1 (full helse). X-aksen viser tid. Ny behandling vurderes ved alder A. Uten sykdommen ville framtidig helse være gitt ved arealet under den heltrukne blå linjen fra tidspunkt A. Dette er angitt som  $QALY_{SA}$ , jf. eksempelet over. Sykdommen medfører at levetiden forkortes og livskvaliteten reduseres (med dagens standardbehandling). Prognosen med sykdommen og dagens behandling er angitt ved det skraverte arealet  $P_A$ . Det absolutte prognosetapet, APT, er angitt som differansen mellom  $QALY_{SA}$  og  $P_A$ .

I figuren er det ikke tegnet inn eventuelt helsetap knyttet til sykdommen før behandlingsstart. Dette fordi Prioriteringsmeldingen kun tar hensyn til framtidig helsetap.

Merk at effekten av den nye behandlingen/metoden som vurderes, *ikke* inngår i beregningen av alvorlighet. Effekten inngår i vurdering av det andre prioriteringskriteriet: nytte. I beregningen av alvorlighet (prognosetapet) inngår effekten (prognosen) med dagens standardbehandling.

Figur 4: Hvordan måle alvorlighet?



#### 4.2.2 Eksempel på beregning av absolutt prognosetap ved sykdom B.

Basert på en helseøkonomisk modell med kortere perspektiv enn livstid, f.eks. 1 års perspektiv. Dette kan være en kronisk, ikke-dødelig sykdom

1. Alder. Gjennomsnittsalder for behandlingsstart i pasientgruppen som er aktuelle for tilbudet anslås til 50 år.
2. For en gjennomsnittlig 50-åring forventet gjenværende gode leveår ( $QALY_{50}$ ) beregnet til 26,2 QALYs. Dette er basert på dødelighetsdata for norsk befolkning fra Statistisk sentralbyrå og svenske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, med britiske befolkningsbaserte verdsettingstariffer. Se appendiks. 4.6
3. Prognose. Prognosen (udiskontert) i den helseøkonomiske modellanalysen er 0,75 QALYs. Men dette er prognose for 1 års perspektiv, ikke for resten av livet. Prognosen for resten av livet må beregnes. Beregningen vil avhenge av sykdom og sykdomsforløp med dagens behandlingspraksis. En stilisert måte å beregne livstidsprognosen på kan være som følger: Anta at en fra andre kilder, f.eks. Sun et al (34), finner at en gjennomsnittlig livskvalitetsvekt for en 50-åring er 0,82. Anta også at det relative QALY-tapet pga sykdommen er stabilt gjennom resten av livet: Da kan prognosen forenklet anslås slik:  $\text{Prognose} = (0,75/0,82) * 26,2 \text{ QALYs} = 24,0 \text{ QALYs}$ . I beregningen er 26,2 QALYs forventet gjenværende QALYs for en gjennomsnittlig 50-åring.
4. APT blir da  $26,2 \text{ QALYs} - 24,0 \text{ QALYs} = 2,2 \text{ QALYs}$ .

#### 4.3 Eksempel på kalibrering av to datakilder - nivåjustering

I noen tilfeller er livskvalitetsvektene for symptomfri tilstand i de helseøkonomiske analysene som ligger til grunn for prognoseberegningene, høyere enn livskvalitetsvektene for

gjennomsnittsbefolkningen i beregningen av gjenværende QALYs. Da bør dette som hovedregel korrigeres for ved en kalibrering.

Eksempel:

Metodevurdering av en ny behandling der gjennomsnittsalder ved behandlingsstart er 70 år. Fra den helseøkonomiske analysen hentes anslag på gjennomsnittlig prognose ved etablert behandling. Prognosen er 3 QALYs. Fra kvalitetsjusterte leveårstabeller (se appendiks 4.6) vil gjenværende QALYs for en 70-åring være 12,2 QALYs.  $APT = 12,2 \text{ QALYs} - 3 \text{ QALYs} = 9,2 \text{ QALYs}$ .

Livskvalitetsvektene i prognoseberegningen vil komme fra kliniske studier av metoden som vurderes eller fra andre studier der livskvalitet for sykdommen/tilstanden er målt, mens livskvalitetsvektene som inngår i den kvalitetsjusterte leveårstabellen kommer fra en annen kilde. Dette tas hensyn til slik i eksemplet vårt:

I den helseøkonomiske analysen har tilstanden «symptomfri» livskvalitetsvekt 0,85. Denne vekten inngår i prognoseberegningene. I beregningen av gjenværende QALYs<sub>70</sub> derimot er livskvalitetsvekten for en gjennomsnittlig 70-åring lavere – den er 0,80 og er hentet fra Sun et al (34) .

Dette bør det justeres for ved å gange prognoseanslaget med faktoren  $0,80/0,85$ .

Dersom en forenklet antar at justeringsfaktoren kan brukes på hele prognoseanslaget, blir justert prognose lik  $3 \text{ QALYs} * 0,80/0,85 = 2,8 \text{ QALYs}$ . Justert prognosetap blir da  $12,2 \text{ QALYs} - 2,8 \text{ QALYs} = 9,4 \text{ QALYs}$ .

I dette eksemplet førte ikke justeringen til store endringer i beregnet prognosetap. I andre tilfeller kan justeringen ha større betydning. Generelt bør det vurderes om justeringen er rimelig.

## 4.4 Eksempler - beregning av alvorlighetsgrad ved forebyggende tiltak

### 4.4.1 Nytt tiltak som forebygger én type sykdom.

1. Alder. Det nye forebyggende tiltaket gis til aktuell populasjon fra gjennomsnittsalder 40 år. For populasjonen inntreffer sykdommen i gjennomsnitt ved alder 60 år ved dagens forebyggingspraksis (komparator i den helseøkonomiske analysen). Alderen som skal inngå i beregningen av prognosetapet er 60 år.
2. For en gjennomsnittlig 60-åring er forventet antall gjenværende gode leveår (QALYs<sub>60</sub>) beregnet til 18,8 QALYs. Dette var basert på dødelighetsdata for norsk befolkning fra Statistisk sentralbyrå (36) og svenske livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning (34, 35) (se appendiks 4.6).
3. Prognose. Ved denne sykdommen for den aktuelle populasjon er gjennomsnittlig prognose 7,3 QALYs ved dagens standard behandling av sykdommen. Prognosen gjenspeiler at noen av de som får sykdommen dør av den, mens de fleste overlever – dog med noe redusert livskvalitet. Hjerneslag er et eksempel på sykdom/hendelser av en slik type. Gjennomsnittlig prognose blir således et vektet snitt av prognosen for de som dør av sykdommen/hendelsen og de som overlever den.
4. APT blir da anslått til  $18,8 \text{ QALYs} - 7,3 \text{ QALYs} = 11,5 \text{ QALYs}$ .

Beregning av prognosetap ved forebygging kan også illustreres som i figuren over, men da slik at prognosetapet beregnes

- fra tidspunktet sykdommen manifesteres (tidspunkt A), ikke fra tidspunktet forebyggingstiltaket gjennomføres.
- for en gjennomsnittlig pasient som får sykdommen det forebygges mot, ikke for en gjennomsnittspasient som får forebyggingstiltaket. Figuren vil således gjelde den subgruppen som vil få sykdommen på det senere tidspunkt A.
- med prognose basert på dagens standardbehandling av sykdommen.

#### **4.4.2 Nytt tiltak som forebygger to typer sykdommer, A og B – Beregning av veid absolutt prognosetap**

**Fremgangsmåte for å beregne veid absolutt prognosetap (veid APT):**

1. Beregnet APT for sykdom A: 10 QALYs  
Beregnet APT for sykdom B: 6 QALYs
2. I den helseøkonomiske analysen anslås nytten til 2,0 QALYs. Dette er gjennomsnittlig mereffekt per mottaker av tiltaket. 1,8 QALYs, dvs 90 %, av nytten kan tilskrives forebygging av sykdom A. 0.2 QALYs, dvs 10 % av nytten kan tilskrives forebygging av sykdom B.

Veid APT for sykdom A og B i dette tilfellet blir da:  $90\% \cdot 10 \text{ QALYs} + 10\% \cdot 6 \text{ QALYs} = 9,6 \text{ QALYs}$ .

#### **4.5 Begrunnelse for foreslått prinsipp for veid APT ved tiltak som forebygger og/eller behandler flere typer sykdommer**

1. Alvorlighet skal inngå sammen med de to andre prioriteringskriteriene nytte og ressursbruk i prioritering mellom tiltak/metoder. Nytte og ressursbruk inngår direkte i en kostnad-effektanalyse for beregning av tiltakets kostnad-nytte-brøk. Alvorlighet inngår i form av alvorlighetsvekter der en i etterkant av kostnad-effekt-analysen bestemmer hva som er øvre akseptable kostnad-nytte-brøk. Høyere APT gir høyere alvorlighetsvekt og dermed høyere akseptabel kostnad-nyttebrøk.
2. Alle relevante nytte- og kostnadsvirkninger skal inngå i kostnad-effekt-analysen for å få et best mulig beslutningsgrunnlag mht. tiltakets *effektivitet*. Alvorlighet er et *fordelings- eller rettferdighetshensyn* som kommer i tillegg til effektivitet. Dersom et tiltak skal gis en høy total alvorlighetsvekt i prioriteringen, bør det fremstå som et godt tiltak for behandling eller forebygging av alvorlige sykdommer. Da bør nytten som tiltaket gir, være knyttet til behandling eller forebygging av alvorlige sykdommer. Dersom tiltaket er rettet mot flere sykdommer, bør den sykdommen som er viktigst for nytten av det nye tiltaket, veie tyngst når tiltaket gis en alvorlighetsvekt.
3. Alle nyttekomponenter som inngår i nyttevurderingen av tiltaket, vil isolert sett bidra til å gjøre tiltaket mer kostnadseffektivt. Dersom en produsent av en metode velger å inkludere nytte for forebygging eller behandling av *flere* sykdommer i sin tiltaksanalyse for å oppnå gunstigere kostnad-nytte-brøk, må denne også forvente at den samlede alvorlighetsvekten (beregnet veid APT) på tvers av sykdommene beregnes med en vekt basert på de ulike sykdommenes andeler av nytte.

4. Dette betyr at vektorer etter sykdommenes andel av nytte som inngår i kostnad effektanalysen er logisk og konsistent å bruke i alvorlighetsvurderingen basert på beregnet veid APT (gitt dennes anvendelse, jf. punkt 1 over). En slik vekting kan anvendes enten det er samme gruppe som har/får flere sykdommer eller ulike grupper som har/får hver sin sykdom.

## 4.6 Forventede gjenværende QALYs i den generelle befolkningen.

Tabell 6 viser hhv. forventede gjenværende QALYs og (helse relaterte) livskvalitetsvektorer fordelt på alder for den generelle befolkningen. Forventede gjenværende QALYs er basert på dødelighetsdata for norsk befolkning fra Statistisk sentralbyrå (36) og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne.

I påvente av gode norske tall, er det brukt livskvalitetsvektorer fra to svenske studier (34, 35). I studiene kombineres svenske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer (8).

Livskvalitetsvektene for aldersgruppene 21-73 år er hentet fra Sun et al (34), som er den nyeste av de to svenske studiene samtidig som den har flest respondenter. I denne publikasjonen er ikke livskvalitetsvektorer for de andre aldersgruppene presentert. For aldersgruppen 0-20 år har vi antatt at livskvalitetsvektene er noe høyere enn for aldersgruppen 20-33 år, vi har satt den lik 0,89.

For å få noenlunde jevnstore aldersintervaller har vi etablert en aldersgruppe 74-88 år basert på data fra Burstrøm et al (35). For denne gruppen har vi beregnet et forenklet veid snitt som gir en livskvalitet på 0,76 (avrundet). Snittberegningen er basert på følgende: For aldersgruppen 74-79 år antar vi en livskvalitet lik 0,79 basert på Burstrøm et al (35). For aldersgruppen 80-88 år henter vi en livskvalitetsvekt lik 0,74 fra Burstrøm et al (35).

Dette gir et fall fra 0,80 til 0,76 fra aldersgruppen 55-73 til 74-88 år. Vi antar et tilsvarende (relativt) fall fra aldersgruppen 74-88 år til siste aldersgruppe 89-105 år, noe som gir en vekt på ca. 0,72 for denne aldersgruppen.

Tabell 6 Forventede gjenværende QALYs og livskvalitetsvekter i den generelle befolkning

| Alder | Forventede gjenværende QALYs | Livskvalitetsvekter | Alder | Forventede gjenværende QALYs | Livskvalitetsvekter | Alder | Forventede gjenværende QALYs | Livskvalitetsvekter |
|-------|------------------------------|---------------------|-------|------------------------------|---------------------|-------|------------------------------|---------------------|
| 0     | 68,6                         | 0,89                | 36    | 37,5                         | 0,85                | 72    | 10,9                         | 0,8                 |
| 1     | 67,9                         | 0,89                | 37    | 36,7                         | 0,85                | 73    | 10,3                         | 0,8                 |
| 2     | 67,0                         | 0,89                | 38    | 35,8                         | 0,85                | 74    | 9,7                          | 0,76                |
| 3     | 66,1                         | 0,89                | 39    | 35,0                         | 0,85                | 75    | 9,2                          | 0,76                |
| 4     | 65,2                         | 0,89                | 40    | 34,2                         | 0,85                | 76    | 8,6                          | 0,76                |
| 5     | 64,3                         | 0,89                | 41    | 33,4                         | 0,85                | 77    | 8,1                          | 0,76                |
| 6     | 63,4                         | 0,89                | 42    | 32,5                         | 0,85                | 78    | 7,6                          | 0,76                |
| 7     | 62,6                         | 0,89                | 43    | 31,7                         | 0,85                | 79    | 7,1                          | 0,76                |
| 8     | 61,7                         | 0,89                | 44    | 30,9                         | 0,85                | 80    | 6,6                          | 0,76                |
| 9     | 60,8                         | 0,89                | 45    | 30,1                         | 0,82                | 81    | 6,1                          | 0,76                |
| 10    | 59,9                         | 0,89                | 46    | 29,3                         | 0,82                | 82    | 5,7                          | 0,76                |
| 11    | 59,0                         | 0,89                | 47    | 28,5                         | 0,82                | 83    | 5,2                          | 0,76                |
| 12    | 58,1                         | 0,89                | 48    | 27,8                         | 0,82                | 84    | 4,8                          | 0,76                |
| 13    | 57,2                         | 0,89                | 49    | 27,0                         | 0,82                | 85    | 4,4                          | 0,76                |
| 14    | 56,4                         | 0,89                | 50    | 26,2                         | 0,82                | 86    | 4,0                          | 0,76                |
| 15    | 55,5                         | 0,89                | 51    | 25,4                         | 0,82                | 87    | 3,7                          | 0,76                |
| 16    | 54,6                         | 0,89                | 52    | 24,7                         | 0,82                | 88    | 3,4                          | 0,76                |
| 17    | 53,7                         | 0,89                | 53    | 23,9                         | 0,82                | 89    | 3,1                          | 0,72                |
| 18    | 52,8                         | 0,89                | 54    | 23,2                         | 0,82                | 90    | 2,8                          | 0,72                |
| 19    | 52,0                         | 0,89                | 55    | 22,4                         | 0,8                 | 91    | 2,5                          | 0,72                |
| 20    | 51,1                         | 0,89                | 56    | 21,7                         | 0,8                 | 92    | 2,3                          | 0,72                |
| 21    | 50,2                         | 0,87                | 57    | 20,9                         | 0,8                 | 93    | 2,1                          | 0,72                |
| 22    | 49,4                         | 0,87                | 58    | 20,2                         | 0,8                 | 94    | 1,9                          | 0,72                |
| 23    | 48,5                         | 0,87                | 59    | 19,5                         | 0,8                 | 95    | 1,7                          | 0,72                |
| 24    | 47,7                         | 0,87                | 60    | 18,8                         | 0,8                 | 96    | 1,6                          | 0,72                |
| 25    | 46,8                         | 0,87                | 61    | 18,1                         | 0,8                 | 97    | 1,4                          | 0,72                |
| 26    | 46,0                         | 0,87                | 62    | 17,4                         | 0,8                 | 98    | 1,3                          | 0,72                |
| 27    | 45,1                         | 0,87                | 63    | 16,8                         | 0,8                 | 99    | 1,2                          | 0,72                |
| 28    | 44,3                         | 0,87                | 64    | 16,1                         | 0,8                 | 100   | 1,1                          | 0,72                |
| 29    | 43,4                         | 0,87                | 65    | 15,4                         | 0,8                 | 101   | 0,9                          | 0,72                |
| 30    | 42,6                         | 0,87                | 66    | 14,7                         | 0,8                 | 102   | 0,8                          | 0,72                |
| 31    | 41,7                         | 0,87                | 67    | 14,1                         | 0,8                 | 103   | 0,8                          | 0,72                |
| 32    | 40,9                         | 0,87                | 68    | 13,4                         | 0,8                 | 104   | 0,7                          | 0,72                |
| 33    | 40,0                         | 0,87                | 69    | 12,8                         | 0,8                 | 105   | 0,4                          | 0,72                |
| 34    | 39,2                         | 0,87                | 70    | 12,2                         | 0,8                 |       |                              |                     |
| 35    | 38,3                         | 0,85                | 71    | 11,5                         | 0,8                 |       |                              |                     |