



**Statens  
legemiddelverk**

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

**Gyldig fra 01.01.2018**

Oppdatert 18.10.2021

## 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 (2).

Statens legemiddelverk (Legemiddelverket) 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 hurtig metodevurdering 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 å 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.

Retningslinjene for *hurtig* metodevurdering som her presenteres angir beslutningsgrunnlaget for å vurdere om et nytt legemiddel er riktig å innføre i helsetjenesten i Norge, gitt de krav til prioritering som Prioriteringsmeldingen stiller. Det nye legemiddelet vil da bli vurdert opp mot det/de etablerte tiltak som blir foretrukket av det nye legemiddelet. Å vurdere om et nytt legemiddel skal innføres for å erstatte dagens legemidler eller andre metoder i en etablert praksis, er en snevrere beslutningssituasjon enn om en skal ta utgangspunkt i en generell problembeskrivelse (jf. Utredningsinstruksen) og vurdere hvilke alternative metoder som kan bidra til å fjerne/reducere sykdomsbyrden for en pasientgruppe. Dersom en for eksempel har en beslutningssituasjon der det er flere alternative nye legemidler som er aktuelle å innføre, eller en ønsker en vurdering av bruk av legemidler versus annen behandling/forebygging, kan det være aktuelt med en *fullstendig* metodevurdering.

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. Dette er nærmere omtalt i Prioriteringsmeldingen, samt rapportene til Norheim-utvalget og Magnussen-gruppen (1, 3, 4), Kapitlene 2-8 dekker nyttekriteriet. Nyttens skal måles i kvalitetsjusterte leveår. Nyttens avhenger av relativ effekt av tiltaket og 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 skjønnsmessige totalvurderingen.

En totalvurdering av tiltak vil være basert på metodevurderingen og skjønnsmessige vurderinger. Det siste er primært knyttet til vurderinger av kvalitet og usikkerhet i dokumentasjonen, samt til budsjettkonsekvenser.

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 beskrives krav og anbefalinger til dokumentasjon av nytte, ressursbruk og alvorlighetsgrad samt budsjettkonsekvenser. Retningslinjene beskriver foretrukne metoder for utarbeidelse av dokumentasjonsgrunnlag. Eventuelle avvik fra metodekrav og anbefalinger skal alltid begrunnes. Retningslinjene beskriver *ikke* hvordan Statens legemiddelverk vurderer dokumentasjonen utover det som er nevnt over.

I retningslinjene i dette dokumentet er ordene **skal** og **må** brukt for å uttrykke et absolutt krav til utformingen av den innsendte analysen. **Bør** er brukt når det ikke er absolutt krav til valg av en metode, men Legemiddelverket likevel anbefaler en. Når det er brukt **kan**, betyr dette at det finnes flere metoder, og at Legemiddelverket ikke foretrekker en av disse spesielt.

### Små pasientgrupper

Det er krav om at alle nye legemidler skal metodevurderes før beslutning om finansiering tas. Dette gjelder også legemidler rettet mot *små pasientgrupper* og den snevrere gruppen legemidler rettet mot *særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand*. Retningslinjene i dette dokumentet gjelder også for innsendelse av dokumentasjon for slike legemidler. I flere tilfeller er det begrenset med dokumentasjon for legemidler rettet mot små pasientgrupper, og særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand. *Innsendelse* av dokumentasjon i slike tilfeller bør likevel i størst mulig grad følge anbefalingene i disse retningslinjene. Det anbefales formøter med Legemiddelverket før utarbeidelse av dokumentasjon for å avklare hva slags dokumentasjon det er mulig og hensiktsmessig å framskaffe i de enkelte sakene.

For legemidler rettet mot små pasientgrupper kan det ved *vurderingen* aksepteres lavere krav til dokumentasjonen, og for særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand kan det dessuten aksepteres en høyere kostnad-effekt ratio enn for andre legemidler (1, 2).

Det henvises til et eget notat med beskrivelse av ordning med legemidler for særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand<sup>1</sup>.

---

<sup>1</sup> <https://legemiddelverket.no/offentlig-finansiering/dokumentasjon-for-metodevurdering/hvordan-sikre-tilgang-til-legemidler-for-serskilt-sma-pasientgrupper-med-svert-alvorlig-tilstand>

## Vaksiner, smittevern og resistens

For metodevurdering av vaksiner henvises det til det retningsgivende notatet «Dokumentasjonskrav ved hurtig metodevurdering av vaksiner»<sup>2</sup>. Notatet er et tillegg til Retningslinjene i dette dokumentet.

For spørsmål om hvordan smittevernhensyn og antimikrobiell resistens skal ivaretas i metodevurderinger ved vurdering av offentlig finansiering henvises det til notatet «Smittevern og resistens i metodevurderinger»<sup>3</sup>. Notatet er et tillegg til Retningslinjene i dette dokumentet.

Det anbefales formøter med Legemiddelverket før utarbeidelse av dokumentasjon for metodevurderinger av vaksiner og metodevurderinger der hhv. smittevernhensyn og antimikrobiell resistens er sentralt.

## Avslutning

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.

I en overgangsfase f.o.m. 1. januar og t.o.m. 30. juni 2018 vil det være valgfritt å benytte de reviderte eller de nåværende retningslinjer (gyldige fra 1.mars 2012) ved *innsending* av dokumentasjon. F.o.m. 1. juli 2018 skal imidlertid de reviderte retningslinjene følges ved innsending av dokumentasjon.

F.o.m. 1. januar 2018 vil *vurderingen* av dokumentasjonen for offentlig finansiering av legemidler bli gjort i henhold til kriteriene og prinsippene i Prioriteringsmeldingen og i de reviderte legemiddel- og blåreseptforskriftene.

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 divisjon legemidler (LIS).

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

Statens legemiddelverk 18. desember 2017

---

<sup>2</sup>

<https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Dokumentasjon%20til%20metodevurdering/Retningsgivende%20notat%201.6.2019.pdf>

<sup>3</sup>

<https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Dokumentasjon%20til%20metodevurdering/Rapport%20-%20Smittevern%20og%20resistens%20i%20metodevurderinger.pdf>

## Innholdsfortegnelse

|                                                                                              |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| INNLEDNING                                                                                   | 2  |
| Små pasientgrupper                                                                           | 3  |
| Vaksiner, smittevern og resistens                                                            | 4  |
| <br>                                                                                         |    |
| INNHALDSFORTEGNELSE                                                                          | 5  |
| <br>                                                                                         |    |
| ORDLISTE                                                                                     | 8  |
| <br>                                                                                         |    |
| 1.    GENERELT OM INNSENDING AV DOKUMENTASJON                                                | 11 |
| 1.1    Mal                                                                                   | 11 |
| 1.2    Komparator                                                                            | 11 |
| 1.3    Helseøkonomisk modell                                                                 | 11 |
| 1.4    Referanser                                                                            | 11 |
| 1.5    Ansvarsforhold                                                                        | 11 |
| 1.6    Språk                                                                                 | 11 |
| 1.7    Taushetsplikt                                                                         | 11 |
| <br>                                                                                         |    |
| 2.    BESKRIVELSE AV PROBLEMSTILLING                                                         | 12 |
| <br>                                                                                         |    |
| 3.    BESKRIVELSE AV LEGEMIDLET OG BRUKSOMRÅDET                                              | 13 |
| 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                                                                    | 13 |
| 3.4.1    Hovedregel                                                                          | 13 |
| 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 |
| <br>                                                                                         |    |
| 4.    LITTERATURSØK OG UTVELGELSE AV RELEVANT DOKUMENTASJON                                  | 15 |
| 4.1    Litteratursøk                                                                         | 15 |
| <br>                                                                                         |    |
| 5.    DOKUMENTASJON AV KLINISK EFFEKT OG SIKKERHET                                           | 16 |
| 5.1    Dokumentasjon av klinisk effekt av intervensjon                                       | 16 |
| 5.2    Dokumentasjon av klinisk effekt av komparator                                         | 16 |
| 5.3    Beskrivelse av bivirkninger som er relevante for problemstillingen/metodevurderingen  | 16 |
| 5.4    Studier som pågår                                                                     | 17 |
| <br>                                                                                         |    |
| 6.    DOKUMENTASJON AV RELATIV EFFEKT                                                        | 18 |
| 6.1    Metoder for dokumentasjon av relativ effekt og sikkerhet                              | 18 |
| 6.1.1    Generelt                                                                            | 18 |
| 6.1.2    Direkte sammenligninger                                                             | 18 |
| 6.1.3    Parvise indirekte sammenligninger                                                   | 18 |
| 6.1.4    Indirekte sammenligninger (ITC)                                                     | 18 |
| 6.1.5    Andre statistiske metoder                                                           | 18 |
| 6.2    Framskrivning av forløpsdata i helseøkonomiske analyser                               | 19 |
| 6.2.1    Innledning                                                                          | 19 |
| 6.2.2    Parametrisering av data fra kliniske studier                                        | 19 |

|            |                                                                                       |           |
|------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 6.2.2.1    | Tilpasning til observerte studiedata                                                  | 20        |
| 6.2.2.2    | Plausibiliteten til ekstrapolert del av kurve                                         | 21        |
| 6.2.2.3    | Algoritme og implementering i den helseøkonomiske modell                              | 22        |
| 6.2.3      | Studier der pasienter kan bytte over til aktiv (ny) intervensjon                      | 23        |
| <b>6.3</b> | <b>Bruk av Real World Data (RWD)</b>                                                  | <b>25</b> |
| <b>7.</b>  | <b>DOKUMENTASJON AV HELSERELATERT LIVSKVALITET</b>                                    | <b>26</b> |
| 7.1        | Dokumentasjon og beskrivelse av livskvalitetsvektene                                  | 28        |
| 7.2        | Instrumenter for måling av helserelatert livskvalitet                                 | 28        |
| 7.3        | Tariffer for verdsetting av helserelatert livskvalitet                                | 29        |
| 7.4        | Konvertering (mapping) av livskvalitetsdata                                           | 29        |
| 7.5        | Aldersjustering av livskvalitetsvekter                                                | 29        |
| 7.6        | Ulike behandlingsspesifikke livskvalitetsvekter for samme tilstand                    | 30        |
| 7.7        | Virkning på pårørendes helserelaterte livskvalitet                                    | 30        |
| <b>8.</b>  | <b>EFFEKT-, BIVIRKNINGS- OG LIVSKVALITETSDATA SOM BENYTTES SOM INPUT TIL MODELLEN</b> | <b>31</b> |
| 8.1        | Sammenheng mellom studiene, norsk klinisk praksis og modellering                      | 31        |
| 8.2        | Presentasjon                                                                          | 31        |
| <b>9.</b>  | <b>HELSEØKONOMISKE ANALYSER</b>                                                       | <b>32</b> |
| 9.1        | Analysemetoder                                                                        | 32        |
| 9.1.1      | Kostnad per QALY-analyse                                                              | 32        |
| 9.1.2      | Kostnadsminimeringsanalyse                                                            | 32        |
| 9.2        | Analyseperspektiv                                                                     | 32        |
| 9.3        | Ressursbruk og kostnader                                                              | 33        |
| 9.3.1      | Mer om enhetskostnader                                                                | 33        |
| 9.3.2      | Tidsbruk for pasienter og pårørende – og enhetskostnader                              | 34        |
| 9.3.3      | Framskrivning av enhetskostnader                                                      | 34        |
| 9.4        | Nåverdiberegning og diskontering                                                      | 35        |
| <b>10.</b> | <b>MODELLERING</b>                                                                    | <b>36</b> |
| 10.1       | Modellering av endepunkter                                                            | 36        |
| 10.2       | Sekvensmodellering                                                                    | 36        |
| 10.3       | Tidshorisont (analyseperiode)                                                         | 36        |
| <b>11.</b> | <b>BEREGNING AV ALVORLIGHETSGRAD</b>                                                  | <b>38</b> |
| 11.1       | Type økonomiske analyser                                                              | 38        |
| 11.2       | Behandlende tiltak                                                                    | 38        |
| 11.3       | Tiltak som behandler flere sykdommer/tilstander                                       | 38        |
| 11.4       | Kalibrering av to datakilder - nivåjustering                                          | 38        |
| 11.5       | Forebyggende tiltak                                                                   | 39        |
| 11.5.1     | Tilfelle 1 - Det forebygges mot kun én sykdom/ tilstand                               | 39        |
| 11.5.2     | Tilfelle 2. Det forebygges mot flere sykdommer/tilstander                             | 39        |
| 11.6       | Komorbiditet og bivirkninger                                                          | 40        |
| <b>12.</b> | <b>USIKKERHET</b>                                                                     | <b>41</b> |
| 12.1       | Terminologi ved usikkerhet                                                            | 41        |
| 12.2       | Behandling av usikkerhet i analysene                                                  | 41        |
| 12.2.1     | Deterministiske sensitivitetsanalyser                                                 | 41        |
| 12.2.2     | Probabilistiske sensitivitetsanalyser (PSA)                                           | 42        |
| 12.2.3     | “Value of Information” analyser                                                       | 42        |

|                                                                                                                               |           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>13. BUDSJETTKONSEKVENSER</b>                                                                                               | <b>44</b> |
| <b>13.1 Metodevurderinger for forhåndsgodkjent refusjon</b>                                                                   | <b>44</b> |
| 13.1.1 Budsjettkonsekvenser for folketrygdens legemiddelbudsjett                                                              | 44        |
| 13.1.2 Budsjettkonsekvenser for helse- og omsorgstjenesten samlet                                                             | 46        |
| <b>13.2 Metodevurderinger for sykehuslegemidler (i Nye metoder)</b>                                                           | <b>46</b> |
| <br>                                                                                                                          |           |
| <b>14. REFERANSER</b>                                                                                                         | <b>48</b> |
| <br>                                                                                                                          |           |
| APPENDIKS 1 DOKUMENTASJON AV RELATIV EFFEKT VED INDIREKTE SAMMENLIGNINGER                                                     | 52        |
| <b>1.1 Generelt</b>                                                                                                           | <b>52</b> |
| <b>1.2 Litteratursøk</b>                                                                                                      | <b>52</b> |
| <b>1.3 Forutsetninger</b>                                                                                                     | <b>52</b> |
| <b>1.4 Statistiske metoder</b>                                                                                                | <b>52</b> |
| <br>                                                                                                                          |           |
| APPENDIKS 2 LIVSKVALITETSDATA                                                                                                 | 54        |
| <b>2.1 Eksempel på aldersjustering av fremtidig forventet helsetilstand med multiplikativ metode</b>                          | <b>54</b> |
| <br>                                                                                                                          |           |
| APPENDIKS 3 ALVORLIGHETSBEREGNINGER                                                                                           | 56        |
| <b>3.1 Detaljert fremgangsmåte for beregning av absolutt prognosetap (APT) ved behandlende tiltak</b>                         | <b>56</b> |
| 3.1.1 Alder                                                                                                                   | 56        |
| 3.1.2 Forventede gjenværende QALYs for den generelle befolkningen                                                             | 56        |
| 3.1.3 Prognose                                                                                                                | 56        |
| 3.1.4 Absolutt prognosetap                                                                                                    | 57        |
| <b>3.2 Eksempler – beregning av alvorlighetsgrad ved behandlende tiltak</b>                                                   | <b>57</b> |
| 3.2.1 Eksempel på beregning av absolutt prognosetap ved sykdom A.                                                             | 57        |
| 3.2.2 Eksempel på beregning av absolutt prognosetap ved sykdom B.                                                             | 58        |
| <b>3.3 Eksempel på kalibrering av to datakilder - nivåjustering</b>                                                           | <b>58</b> |
| <b>3.4 Eksempler - beregning av alvorlighetsgrad ved forebyggende tiltak</b>                                                  | <b>59</b> |
| 3.4.1 Nytt tiltak som forebygger én type sykdom.                                                                              | 59        |
| 3.4.2 Nytt tiltak som forebygger to typer sykdommer, A og B – Beregning av veid absolutt prognosetap                          | 60        |
| <b>3.5 Begrunnelse for foreslått prinsipp for veid APT ved tiltak som forebygger og/eller behandler flere typer sykdommer</b> | <b>60</b> |
| <b>3.6 Forventede gjenværende QALYs i den generelle befolkningen</b>                                                          | <b>61</b> |
| <br>                                                                                                                          |           |
| APPENDIKS 4 STANDARDANALYSE - HELSEØKONOMI                                                                                    | 63        |

## Ordliste

| Forkortelse     | Forklaring                                                                                                                                                                                   |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| AFT             | Accelerated failure time model                                                                                                                                                               |
| AIC             | Akaike's Information Criteria                                                                                                                                                                |
| APT             | Absolutt prognosetap                                                                                                                                                                         |
| AUP             | Apotekets maksimale utsalgspris                                                                                                                                                              |
| BIC             | Bayesian Information Criteria                                                                                                                                                                |
| 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                                                                                                                                                        |
| EVPPi           | Expected value of perfect parameter information                                                                                                                                              |
| FHI             | Folkehelseinstituttet                                                                                                                                                                        |
| 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. |
| Helfo           | Helseøkonomiforvaltningen                                                                                                                                                                    |
| HR              | Hazard ratio                                                                                                                                                                                 |



| <b>Forkortelse</b> | <b>Forklaring</b>                                                         |
|--------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| HRQoL              | Health related quality of life                                            |
| HTA                | Health technology assessment<br>Metodevurdering                           |
| ICER               | Incremental cost-effectiveness ratio<br>Inkrementell kostnad-effekt ratio |
| IPD                | Individuelle pasientdata                                                  |
| ISF                | Innsatsstyrt finansiering                                                 |
| ITC                | Indirect treatment comparison                                             |
| ITT                | Intention-to-treat                                                        |
| KM                 | Kaplan-Meier                                                              |
| KOL                | Key opinion leader                                                        |
| LIS                | Sykehusinnkjøp HF divisjon legemidler (LIS)                               |
| 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<br>Excellence                      |
| NMA                | Network meta-analysis<br>Nettverksmetaanalyse                             |
| OS                 | Overall survival<br>Totaloverlevelse                                      |
| outliers           | Utliggere                                                                 |
| PFS                | Progression free survival<br>Progresjonsfri overlevelse                   |
| PH                 | Proporsjonal hasard                                                       |

| <b>Forkortelse</b> | <b>Forklaring</b>                                                                                             |
|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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. Den 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 (firma) 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 (ev. subgrupper), 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>4</sup>).

Det skal leveres dokumentasjon i henhold til bestilling fra Bestillerforum/Legemiddelverket. Fravikes dette, skal det på forhånd være avklart med Legemiddelverket. Kommunikasjonen skal gå gjennom Legemiddelverket både når det gjelder folketrygdfinansierte legemidler og legemidler som finansieres av de regionale helseforetakene (firma skal ikke ta direkte kontakt med Bestillerforum/helseforetakene).

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

---

<sup>4</sup> PICO: Patient, Intervention, Comparator, Outcome

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

Dersom firma mener det finnes subgrupper av pasienter der legemidlene antas å ha en annen effekt og sikkerhet enn for hele populasjonen metodevurderingen gjelder, må dette begrunnes. Vis til relevante data og presiser om disse subgruppene var predefinert i kliniske studier. Beskriv kort relevante diagnostiske tester og metoder som eventuelt brukes for pasientsleksjon.

### 3.4 Valg av komparator

Beskriv og begrunn valg av komparator (sammenligningsalternativ). Retningslinjer for valg av komparator er gitt nedenfor. 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 for 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.

Enkelte randomiserte, kontrollerte studier har en «investigator's choice» kontrollarm. I slike tilfeller er det ikke alltid mulig å rendyrke alternativene, og selv om det er mulig, kan en rendyrking medføre redusert styrke i resultatene. Hvorvidt «investigator's choice» eller et av de rendyrkede alternativene benyttes i metodevurderingen, må begrunnes i det enkelte tilfelle.

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

Hvis det ikke er avklart om komparator er kostnadseffektiv, 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, best supportive care, 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 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 den 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 de sentrale datakildene som er benyttet i metodevurderingen. Anvend litteratursøk for å identifisere relevant dokumentasjon for:

- Effekt/sikkerhetsdata som benyttes til dokumentasjon av relativ effekt
- Livskvalitetsvekter (dersom data fra litteratur benyttes i helseøkonomiske analyser eller alvorlighetsberegninger)
- Eventuelle andre, sentrale inputdata der firmaet vurderer at et litteratursøk vil bidra til bedre kvalitet på dokumentasjonen

Baser litteratursøket på internasjonale validerte metoder, for eksempel (5-8).

### 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.
- 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).
- Funnelt plots som gir indikasjon på publikasjonsbias dersom det er relevant.
- Drøfting av styrker og svakheter ved det aktuelle litteratursøket.

Følgende databaser bør inkluderes som et minimum:

- Effekt og sikkerhet:
  - The Cochrane Controlled Trials Register (CCTR)
  - Andre relevante elektroniske databaser ikke omfattet av CCTR (f.eks. MEDLINE/PubMed, EMBASE, PsychInfo etc.).
- Livskvalitet:
  - MEDLINE/PubMed, EMBASE, og andre mer spesifikke databaser. For en detaljert beskrivelse av hvordan litteratursøk etter livskvalitetsdata kan gjennomføres, samt hvilke databaser som er relevante, henvises det til NICE DSU Technical Support Document 9 (8).

Manuelt søk i andre kilder (f.eks. etter postere, konferanseabstrakter, referansedatabaser og annen type dokumentasjon som ikke er omfattet av elektroniske databaser) samt grålitteratursøk anbefales der det er relevant.

## 5. Dokumentasjon av klinisk effekt og sikkerhet

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

Upubliserte data som firmaet har kjennskap til og tilgang til, skal også inkluderes dersom de er relevante.

I henhold til mal for innsendelse av dokumentasjon, skal studiene med aktuelle legemidler presenteres 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 den helseøkonomiske 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 dersom det er viktig informasjon som ikke er egnet for presentasjon i tabellform (formål med studien, inklusjonskriterier, eksklusjonskriterier etc.).

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

### 5.1 Dokumentasjon av klinisk effekt av intervensjon

Gi en beskrivelse av de viktigste studiene som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen og andre relevante studier som viser klinisk effekt av intervensjonen, uavhengig av om de er benyttet i modellen eller ikke. Mal for innsendelse av dokumentasjon skal følges.

### 5.2 Dokumentasjon av klinisk effekt av komparator

Gi en beskrivelse av de relevante studiene som viser klinisk effekt av komparator, uavhengig av om de er benyttet i modellen eller ikke. Mal for innsendelse av dokumentasjon skal følges.

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

I henhold til mal for innsendelse av dokumentasjon, skal det legges fram 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 (se kapittel 4).

Det foretrekkes effekt- og sikkerhetsdata fra randomiserte, kontrollerte studier fremfor studier med annet design.

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. Ved indirekte sammenligninger skal de utvalgte studiene/datakildene evalueres kvantitativt og kvalitativt. Benytt validerte verktøy for denne evalueringen. Beskriv risikoen for systematiske skjevheter i studiene/datakildene.

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

For presentasjon og beskrivelse av studiene, se mal for innsending av dokumentasjon.

#### 6.1.2 Direkte sammenligninger

Det 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 Indirekte sammenligninger (ITC)

Dokumentasjon av effekt- og sikkerhetsdata ved hjelp av metaanalyser eller nettverksmetaanalyser 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.

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 og ev. kapittel 6.3 .

## 6.2 Framskrivning av forløpsdata i helseøkonomiske analyser

### 6.2.1 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 og tid til behandlingsseponering er også forløpsdata. Det er vanligvis randomiseringstidspunktet som er startpunktet i forløpsanalysene.

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 (analyseperiode).

### 6.2.2 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.

Statistiske tester og grafiske vurderinger må gjøres systematisk for å kunne velge riktigst mulig parametrisk funksjon (9-16).

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

1. Funksjonen skal være godt tilpasset observerte effektdata fra studien(e)
2. Den ekstrapolerte delen er klinisk og biologisk plausibel

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

### 6.2.2.1 Tilpasning til observerte studiedata

Med dette menes hvor godt tilpasset en parametriske funksjon er til de kliniske dataene fra studien(e) (oftest Kaplan-Meier data). For å få best mulig vurdering av tilpasning av parametriske funksjoner til kliniske data, må en grundig vurdering av antagelsene for de parametriske funksjonene og egenskapene til de aktuelle kliniske studiedataene legges til grunn. Samtlige punkter i listen nedenfor må derfor som et minimum leveres for å dokumentere tilpasning til observerte studiedata:

- Følgende parametriske funksjoner skal testes og inkluderes i den helseøkonomiske modellen som et minimum: eksponentiell, Weibull, Gompertz, gamma, loglogistisk, lognormal and generalisert gamma funksjoner.
- Statistiske tester og grafisk presentasjon for testing av proporsjonal hasard (PH), accelerated failure time modell (AFT) og vurdering av tilpasning standard parametriske funksjoner (17):
  - - o log-kumulativ hasardsplott for PH:  $\log(-\log(S(t)))$  vs.  $\log(t)$  med lineære trendlinjer for intervensjonsarm og komparatorarm.
    - o plot basert på Schoenfeld residualer
    - o Quantile-Quantile-plott for AFT:  $t_0(p)$  vs  $t_1(p)$  med en lineær trendlinje, ved bruk av persentiler for den inverse survival funksjonen for komparator og intervensjon:
$$t_0(p) = S_0^{-1}\left(\frac{100-p}{100}\right), t_1(p) = S_1^{-1}\left(\frac{100-p}{100}\right)$$
    - o  $\log(S(t)/(1 - S(t)))$  vs.  $\log(t)$  med lineære trendlinjer for intervensjonsarm og komparatorarm
    - o  $\text{inverse.normal}(1 - S(t))$  vs.  $\log(t)$  med lineære trendlinjer for intervensjonsarm og komparatorarm
- Hvis hverken PH eller AFT ser passende ut, må standard parametriske funksjoner individuelt tilpasset hver behandlingsarm vurderes *før* en annen, mer fleksibel funksjon vurderes, eksempelvis en piecewise funksjon, Royston-Palmer modeller, spline-tilpassede modeller.
- smoothed og unsmoothed hasardsplott av de observerte dataene fra den kliniske studien per behandlingsarm (18, 19)
- smoothed hasardsplott av de observerte dataene fra den kliniske studien med plott av hasardfunksjonen for alle de parametriske funksjonene inkludert i samme figur, per behandlingsarm (18, 19).
- 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 per behandlingsarm
- Grafisk presentasjon av forløpsdatakurver, hvor både Kaplan-Meier (KM) data og den parametriske fordelingen vises i samme figur. Tilsvarende grafisk presentasjon må også være inkludert i den helseøkonomiske regnearkmodellen.
- I noen tilfeller kan det være aktuelt med kurver med KM data for den første delen av studieperioden, og deretter med en parametriske 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».

- Parametrisering av overlevelsedata må utføres på en transparent måte som gjør det mulig å reprodusere analysene.

#### **6.2.2.2 Plausibiliteten til ekstrapolert del av kurve**

Plausibiliteten til den ekstrapolerte delen av overlevelseskurven må dokumenteres og begrunnes biologisk og klinisk for den aktuelle pasientgruppen. Eksterne data kan anvendes for å vurdere de antagelsene som er gjort 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:

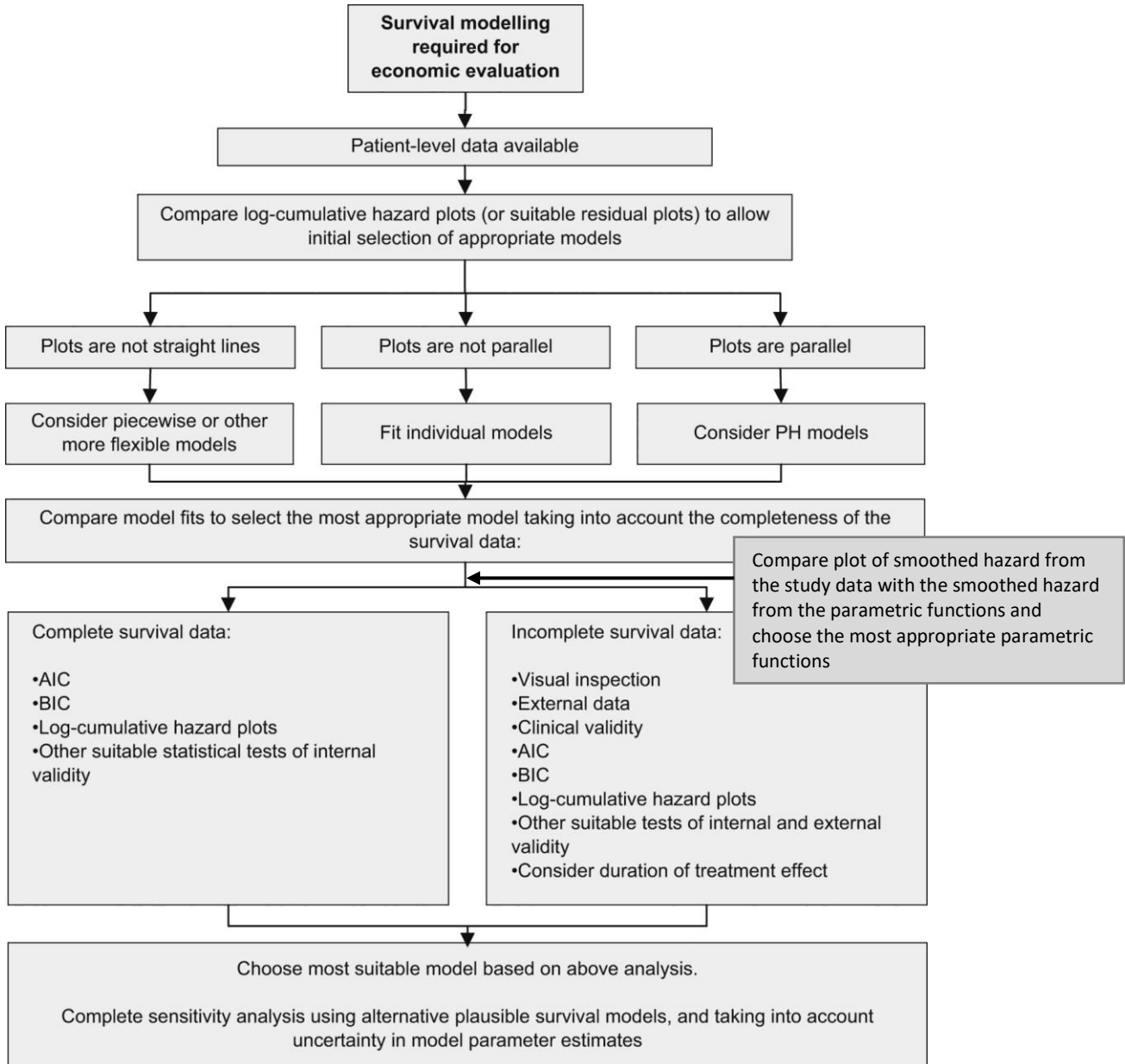
- svakheter i valgt parametrisk funksjon og/eller
- begrensninger i den eksterne datakilden

Eksterne data vil i all hovedsak kun være tilgjengelig for komparatorarmen, og vil derfor være mest nyttig for å vurdere plausibiliteten for framskrivningen av komparator. 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. Betydningen av de enkelte av disse momentene ved vurdering av plausibilitet avhenger av den aktuelle problemstillingen, og vil variere fra sak til sak.

### 6.2.2.3 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. Modifisert fra Latimer 2013 (14)



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

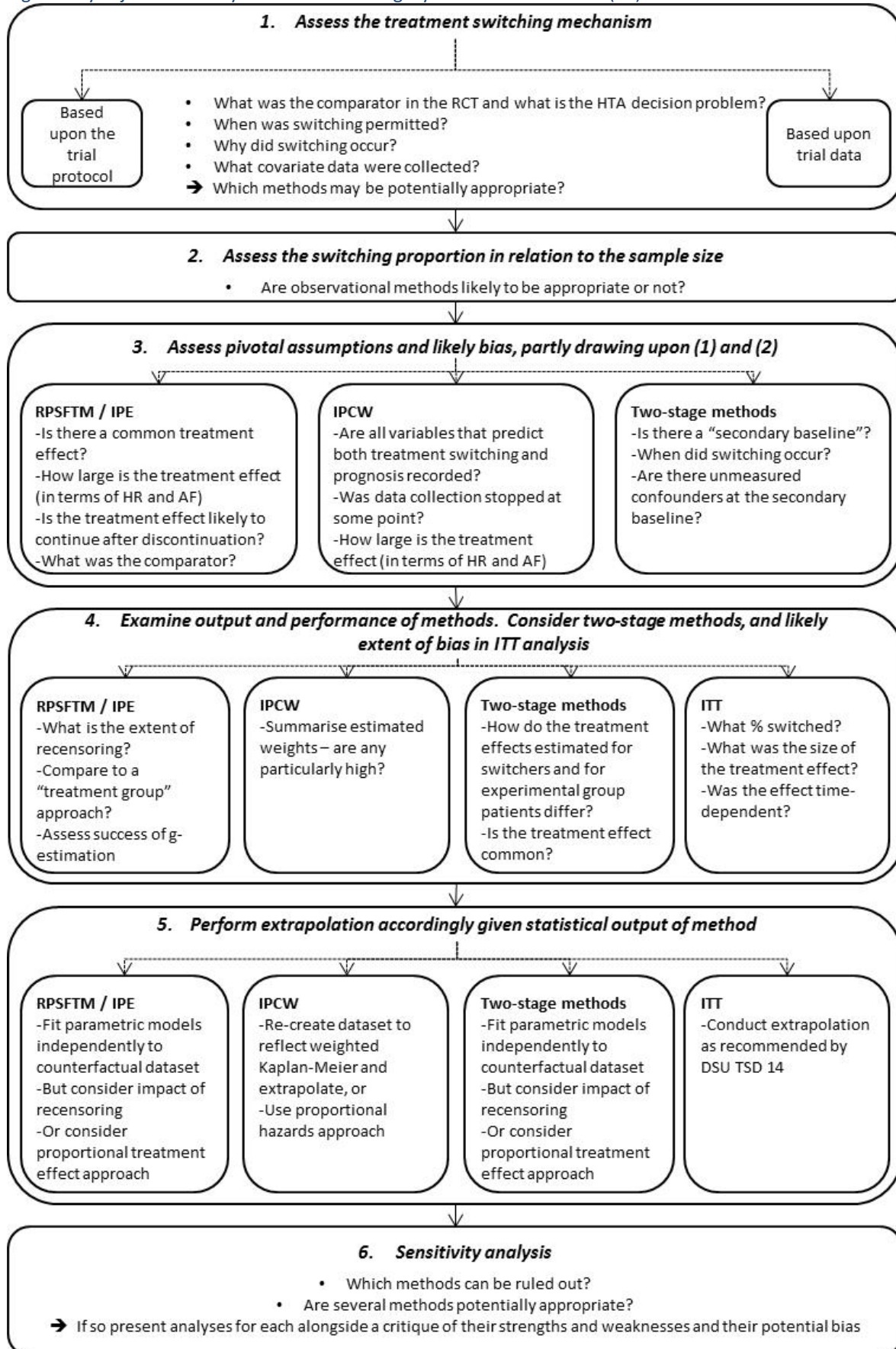
Mange kontrollerte kliniske studier tillater av etiske grunner at pasienter i kontrollarmen bytter over til intervensjonsarmen eller annen aktiv behandling ved et gitt tidspunkt, ofte ved progresjon av sykdom (treatment switching, crossover). I innsendt dokumentasjon skal det belyses hvorfor dette ble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

Av etiske grunner er det relativt vanlig med behandlingsbytte i kreftstudier. I slike tilfeller vil effektestimater 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 pre spesifisert 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 (20).

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 kapittel 6.2.2 ovenfor.

Figur 2: Flytskjema for analyser med behandlingsbytte. Fra Latimer 2014 (20)





Begrunn antagelser om effektforskjeller ut over 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.

### 6.3 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. Pivotal kliniske studier er den foretrukne kilden til effektdata i en kostnad per QALY-analyse. Imidlertid kan RWD benyttes til å understøtte kunnskap om bl.a. epidemiologi, behandlingsvarighet i klinisk praksis, ressursbruk, overlevelse, og etterlevelse av legemiddelbehandling i norsk klinisk praksis.

Hvis RWD brukes som en kilde til modellering av komparator i mangel av relevante kliniske studiedata for komparator, skal det leveres en detaljert drøfting av RWD-kildekvalitet, studiedesign (inkludert definisjon av endepunkt, inkluderingskriterier, tidspunkt for datainnsamling), pasientkarakteristikker og statistiske hensyn (f.eks. hvordan manglende data ble håndtert og justert for). Likheter og forskjeller mellom den pivotale kliniske studien og RWD bør undersøkes og presenteres. En diskusjon om hvor representativt RWD er for populasjonen, bør også gis. Enhver kilde til skjevhet (bias) bør fremheves.

## 7. Dokumentasjon av helserelatert livskvalitet

Kvalitetsjusterte leveår (QALY) skal brukes som mål på nytte i metodevurderinger på gruppenivå, og skal som hovedregel være basert på pasientrapporterte målinger, gjort med EQ-5D. Livskvalitetsdata som blir benyttet i metodevurderingen rapporteres i tråd med mal for innsendelse av dokumentasjon.

Livskvalitetsdata kan hentes direkte fra de kliniske studiene som ligger til grunn for dokumentasjonen av relativ effekt eller fra eksterne kilder identifisert gjennom litteratursøk. Det må begrunnes dersom det er gjort målinger av livskvalitet med EQ-5D i de kliniske studiene som ligger til grunn for relativ effekt, og disse ikke benyttes i den helseøkonomiske analysen. Dersom det benyttes livskvalitetsdata fra litteraturen, må dette understøttes av litteratursøk (se kapittel 4).

Litteratursøket skal utføres bare hvis det skal brukes eksterne livskvalitetsdata i modellen. Valg av litteraturkilder fra identifiserte publikasjonene til bruk som referanse for livskvalitetsvekter i innsendte modeller skal begrunnes og drøftes.

Det er ønskelig å kontekstualisere de livskvalitetsvektene som benyttes i den helseøkonomiske analysen for norske forhold. Dette gjelder både for livskvalitetsvektene basert på de kliniske studiene som ligger til grunn, og livskvalitetsvektene basert på funn fra litteratursøk. Livskvalitetsvektene som benyttes i den helseøkonomiske analysen bør suppleres med referanser til livskvalitetsvekter for relevante pasientpopulasjoner som tidligere er benyttet i andre metodevurderinger utført av Legemiddelverket eller FHI, samt livskvalitetsvekter som er benyttet av firma i forbindelse med metodevurderinger av det aktuelle legemiddelet i andre land. Det er kun relevant med referanser til andre land hvor det gjøres metodevurderinger tilsvarende det som gjøres i Norge. Vurderinger gjort av NICE i England er av særlig interesse. For referanser til livskvalitetsvekter som er benyttet i metodevurderinger i andre land bør firma oppgi hvilke livskvalitetsvekter som ble brukt i firmaets basecase analyser. Dersom det i andre lands metodevurderinger er gjort endringer i livskvalitetsvekter fra firmaets basecase bør de endelige livskvalitetsvektene som lå til grunn for beslutning også oppgis. Dette kan gjerne presenteres i tabellform, se eksempler i tabell 1 og tabell 2.

Tabell 1 Livskvalitetsvekter benyttet for relevante pasientpopulasjoner i tidligere metodevurderinger i Norge

|                   | Populasjonen livskvalitetsvektene gjelder for | Endelige livskvalitetsvekter i Legemiddelverkets eller FHI hovedanalyse |
|-------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| Metodevurdering X |                                               |                                                                         |
| Metodevurdering Y |                                               |                                                                         |
| Osv.              |                                               |                                                                         |

FHI: Folkehelseinstituttet

Tabell 2 Livskvalitetsvekter benyttet for relevante pasientpopulasjoner i metodevurderinger av det aktuelle legemiddelet i andre land

|                  | <b>Livskvalitetsvekter i firmaets basecase</b> (fyll inn alle livskvalitetsvektene som ble benyttet i den helseøkonomiske modellen) | <b>Endelige livskvalitetsvekter benyttet ved beslutning</b> (fyll inn alle livskvalitetsvektene som ble benyttet i den helseøkonomiske modellen etter ev. endringer) |
|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Referanse land 1 |                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                      |
| Referanse land 2 |                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                      |
| Osv.             |                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                      |

Usikkerheten i livskvalitetsvektene skal undersøkes i sensitivitets-/scenarioanalyser (se kapittel 12).

## 7.1 Dokumentasjon og beskrivelse av livskvalitetsvektene

Firma skal dokumentere og begrunne hvordan livskvalitetsvektene er samlet inn, beregnet og brukt i den helseøkonomiske modellen. Dette gjelder både for livskvalitetsvektene fra egne studier og fra litteraturen. En grundig beskrivelse av metodologi inkluderer, men er ikke begrenset til, diskusjon av følgende punkter (se også appendiks 1.4 og kapittel 12):

- oversikt over hvor mange personer som svarte på studiens måleinstrument(er) (etterlevelsesheter ved hvert målepunkt for hver behandlingsarm), inkludert grunner for manglende etterlevelse og ev. forskjeller i personer som svarte vs ikke svarte
- valg av statistisk modell for livskvalitetsanalysene (f.eks. regresjonsmodell), inkludert full modellikning med begrunnelser for valg av variabler og korrelasjonsstruktur
- antagelser for den statistiske modellen for livskvalitetsanalysene (f.eks. homoskedastisitet, normalitet av residualer, uavhengighet ved ikke-hierarkiske modeller, lineære sammenhenger mellom prediktor og utfall)
- håndtering av manglende data, inkludert beskrivelse av ev. mønster, forutsetninger bak og metoder for imputering (21, 22)

Justering av baseline livskvalitetsvekter skal gjøres der dette er relevant (23, 24). Metoder som tar hensyn til gjentatte målinger foretrekkes (25, 26). Firma skal belyse de over nevnte punktene gjennom sensitivitets-/scenarianalyser (se kapittel 12), alternativt gjennom kvalitativ diskusjon i tilfeller der bias ikke lar seg tallfeste. Livskvalitetsvekter hentet fra litteraturen skal dokumenteres og diskuteres i den grad informasjon er tilgjengelig.

## 7.2 Instrumenter for måling av helsereelatert livskvalitet

Helsereelatert livskvalitet, som definert av Gold et al og Sanders et al (27, 28), skal som hovedregel være basert på generiske preferansebaserte måleinstrumenter. For å gjøre sammenligning av ulike metodevurderinger mulig, skal, som hovedregel, EQ-5D benyttes (29). Hvis det foreligger målinger av livskvalitet gjort med sykdomsspesifikke instrumenter fra de inkluderte studiene, bør disse også rapporteres som supplerende informasjon.

Per i dag foreligger det to hovedversjoner av EQ-5D. Den opprinnelige versjonen (EQ-5D-3L) beskriver hver dimensjon på tre nivå, mens den nye versjonen (EQ-5D-5L) beskriver de samme dimensjonene på fem nivå. Begge hovedversjonene kan brukes til måling av helsereelatert livskvalitet hos pasienter ned til 12 års alder. Inntil den nye 5L versjonen fullt ut erstatter for den opprinnelige 3L-versjonen i studier, forventer vi å se studier som har anvendt en av de to versjonene. Av hensyn til konsistens skal derfor resultater fra 5L inntil videre konverteres til 3L etter metoden til van Hout et al (30). Bruk av EQ-5D-3L som standard i metodevurderinger er basert på anbefalinger fra NICE (31). For måling av helsereelatert livskvalitet hos barn foreligger det en egen versjon, EQ-5D-Y, som kan benyttes for barn ned til 8 år (32, 33). Tariffer til EQ-5D-Y er under utvikling (34). Firma skal levere gjennomsnittsalderen, aldersfordeling og aldersrange for de som har besvart EQ-5D-Y. Dette gjelder både når data er hentet fra egen klinisk studie og fra litteraturen (35).

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>5</sup>. Som veiledning for å vurdere om EQ-5D er egnet for den aktuelle pasientpopulasjonen, henvises det til NICE DSU Technical Support Document 8 (36).

### 7.3 Tariffer for verdsetting av helse relatert 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. Det bør redegjøres for hvordan denne tariffen avviker fra en befolkningsbasert tariff.

Tariffen som anvendes bør helst representere preferansene hos den generelle voksne befolkningen bosatt i Norge. Per i dag finnes det ingen norsk befolkningsrepresentativ tariff som er anvendbar for EQ-5D, men det er utviklet en norsk befolkningsbasert tariff for måleinstrumentet 15D (37). EQ-5D er anbefalt til bruk i metodevurderinger i Norge for å sikre et konsistent beslutningsgrunnlag. Det anbefales å bruke den britiske befolkningsbaserte EQ-5D-3L tariffen (38) inntil en mer relevant og anvendbar tariff foreligger. Den norske 15D tariffen kan eventuelt anvendes i scenarioanalyser (37).

### 7.4 Konvertering (mapping) av livskvalitetsdata

Ved mangel på pasientrapporterte EQ-5D data, kan andre generiske preferansebaserte instrumenter brukes (SF-6D, 15D, HUI, AQoL, QWB). De preferansebaserte verdiene fra slike alternative instrumenter må da konverteres til EQ-5D-verdier, i samsvar med validerte metoder. Resultatene bør i så fall sammenlignes med publiserte livskvalitetsdata for relevant pasientgruppe.

Dersom det ikke foreligger data fra generiske instrumenter, men kun sykdomsspesifikke instrumenter, må disse konverteres til å predikere EQ-5D verdier.

Metoden som er brukt til konvertering skal beskrives og presenteres. For en mer detaljert beskrivelse av metoder for konvertering av livskvalitetsdata til EQ-5D, henvises det til NICE DSU Technical Support Document 10 (39).

Begrunnelsen for å utføre denne type konverteringer er å oppnå sammenliknbarhet på tvers av økonomiske evalueringer som er basert på ulike metoder.

### 7.5 Aldersjustering av livskvalitetsvekter

Generell økt sykkelighet og nedsatt funksjonsevne forbundet med økende alder, medfører at helse relatert livskvalitet i den generelle befolkningen reduseres over tid. På bakgrunn av dette bør utviklingen av livskvalitetsvekter aldersjusteres i helseøkonomiske modeller. Det er *utviklingen* av benyttede livskvalitetsvekter over tid som aldersjusteres, og ikke nivået på livskvalitetsvekter som benyttes ved startalder i modellene. Dersom livskvalitetsvektene ikke aldersjusteres bør dette begrunnes<sup>6</sup>.

---

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

<sup>6</sup> Kan eksempelvis være når en helseøkonomisk analyse har et kort tidsperspektiv.

Justering for alder vil i tillegg sikre konsistens med alvorlighetsberegninger i metodevurderinger, der aldersjusterte livskvalitetsvekter bør benyttes i beregningene av antall gjenværende gode leveår for den generelle befolkningen (se appendiks 3.1.2).

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 (40). 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>7</sup>, og gir en aldersjustert livskvalitetsvekt. Eksempel på en slik fremgangsmåte er vist i Appendiks 2.

## 7.6 Ulike behandlingsspesifikke livskvalitetsvekter for samme tilstand

Dersom det opereres med ulike behandlingsspesifikke livskvalitetsvekter for samme tilstand<sup>8</sup>, skal dette være godt begrunnet og dokumentert. For å kunne akseptere ulike behandlingsspesifikke livskvalitetsvekter, bør forskjeller i helserelatert livskvalitet være vist i kliniske studier. Ulike behandlingsspesifikke livskvalitetsvekter bør ha en klinisk forklaring.

## 7.7 Virkning på pårørendes helserelaterte livskvalitet

Dersom et tiltak påvirker de pårørendes helserelaterte livskvalitet, kan det gjøres rede for slike effekter ved å vise til relevant dokumentasjon. I utgangspunktet stilles de samme kravene til dokumentasjon av endringer i de pårørendes livskvalitet som for pasientene. Effektene kan tallfestes i form av QALY for å inngå i kostnad-effekt-brøken. Resultatene av analysene må da presenteres 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, kan dette diskuteres, men da ikke inkluderes i kostnad-effekt brøken.

Den sentrale virkningen som kan tas hensyn til er hvordan endringer i pasientens helserelaterte livskvalitet påvirker pårørendes helserelaterte livskvalitet. Dersom et tiltak påvirker *livslengden* til pasienten, skal virkninger på pårørendes livskvalitet av selve livsforlengelsen *ikke* tas hensyn til. Dette har etiske og metodologiske årsaker.

---

<sup>7</sup> Settes lik 1 i startåret i den helseøkonomiske modellen, og avtar med økende alder.

<sup>8</sup> Dvs. at man bruker forskjellig livskvalitetsvekt for intervensjon og komparator for samme tilstand i den helseøkonomiske modellen. Eksempel: man bruker livskvalitetsvekt X for intervensjon og livskvalitetsvekt Y for komparator for stadiet progresjonsfri overlevelse i en metodevurdering av et kreftlegemiddel.

## 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 best mulig beskrivelse 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 effektestimater for det primære endepunktet, ev. harde endepunkter, benyttes i modellen.

Forklar sammenhengen og ev. avvik mellom data benyttet i modellen, kliniske data og norsk klinisk praksis.

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.

### 8.2 Presentasjon

Det skal fremgå tydelig i tabellform, som beskrevet i mal for innsendelse av dokumentasjon, hvilke estimater (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

For en oversikt over standardanalyse, se Appendiks 4 Standardanalyse –helseøkonomi

### 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

Nedenfor beskrives hvilke nyttevirkinger og kostnader som skal/ ikke skal inkluderes ut ifra føringene i Prioriteringsmeldingen. Dette er kostnader og nyttevirkinger som enten oppstår som følge av, eller kan forventes å endres som følge av legemidlet som vurderes. I praksis innebærer føringene en form for et *utvidet* helsetjenesteperspektiv.

Følgende nyttevirkinger skal inkluderes (hvis relevant):

Virkninger på

- Pasientens levetid
- Pasientens helserelaterte livskvalitet
- Pårørendes helserelaterte livskvalitet. Analysene presenteres med og uten

Følgende kostnader skal inkluderes (hvis relevant):

- Behandlings- eller forebyggingskostnader, betalt av helsetjenesten eller pasienten/pårørende
- Transportkostnader knyttet til reiser til og fra behandling, betalt av helsetjenesten eller pasienten/pårørende
- Pasienters og pårørendes tidsbruk i forbindelse med behandlingen

I tråd med Prioriteringsmeldingen skal følgende ikke inkluderes:

- Produksjonsvirkninger som følge av legemiddeltiltaket
- Konsekvenser av helsehjelp for pasienters framtidige forbruk av offentlige tjenester og mottak av stønader/pensjoner
- Ikke-relaterte helsetjenestekostnader og -besparelser. 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 «Økonomisk evaluering av helsetiltak - Veileder» (som kommer i oppdatert versjon i 2019) 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 (41). Enhetskostnader og ressursmengder presenteres og begrunnes separat. Som hovedregel benyttes norske enhetskostnader, og avvik fra dette begrunnes. Oppgi hvilke valutakurser som er benyttet ved omregning fra andre valutaer til norske kroner.

Forutsetninger og begrunnelser for kostnadene som inkluderes bør være godt dokumentert. Det skal rapporteres detaljert og transparent hvordan kostnadene fremkommer slik at beregningene kan vurderes. Dette skal presenteres i henhold til mal for innsending.

### 9.3.1 Mer om enhetskostnader

For legemiddelkostnader skal det gjøres analyser med legemidlenes listepriis (maks AUP) uten merverdiavgift. I tillegg skal det presenteres en pris/ICER kurve med prosentvis rabatt fra makspris for legemidlet som vurderes. Det skal være mulig å endre legemiddelprisene i modellen slik at Legemiddelverket kan gjøre egne analyser med rabatterte priser, jf. kapittel 10 om krav til modellen.

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

Dersom enhetskostnader ikke beregnes direkte som en del av metodevurderingen, kan enhetskostnader hentes fra andre kostnadsstudier/publikasjoner. Gjennomsnittskostnader kan generelt benyttes, og et alternativ kan være å bruke «standard» beregninger av gjennomsnittlig kostnad per ressurstype (f.eks. for legebesøk, sykehusbehandling, sykehjemsplass, laboratorietjenester osv.). Noen eksempler:

- **Sykehustjenester:** Kostnad per sykehusinnleggelse<sup>9</sup> eller poliklinisk kontakt<sup>10</sup> kan beregnes ved å multiplisere DRG-poeng med gjeldende enhetspris. Dette gir et anslag for den samlede kostnaden per innleggelse/kontakt for sykehusene<sup>11</sup>. Egenandel ved poliklinisk behandling kan det sees bort fra fordi egenandelen allerede er ressursmessig ivaretatt gjennom DRG-vekten. Dersom det i datamaterialet ikke finnes informasjon om relevant DRG-kode, kan kostnad per døgn eller konsultasjon hentes fra Helsedirektoratets SAMDATA Spesialisthelsetjenesten (dekker både somatikk, psykisk helsevern og tverrfaglig spesialisert rusbehandling). Mer informasjon om

<sup>9</sup> Gjelder innleggelser ved somatiske avdelinger.

<sup>10</sup> Gjelder polikliniske kontakter både i somatikk, psykisk helsevern og tverrfaglig spesialisert rusbehandling.

<sup>11</sup> Innsatsstyrt 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 «Innsatsstyrt 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.

innsatsstyrt finansiering, DRG-vekter, enhetspris og SAMDATA kan finnes på Helsedirektoratets nettsider.

- **Lege- og spesialisttjenester:** Som en tommelfingerregel kan kostnaden per kontakt/konsultasjon beregnes ved å multiplisere honorar fra normaltariffen (42)(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). Beregningen gir et grovt anslag, men å multiplisere honoraret med to antas å gi et bedre kostnadsestimat 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, multiplisert med to (x2). Helfo publiserer informasjon vedrørende takster, egenandeler og tilskudd på sine hjemmesider.
- **Sykehjemsplass:** Statistisk sentralbyrå publiserer informasjon (KOSTRA) om kostnad for sykehjemsplasser/per døgn 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.

### **9.3.2 Tidsbruk for pasienter og pårørende – og enhetskostnader**

#### **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 ev. 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: Gjennomsnittslønn i Norge etter skatt (43).

**Endret tid til arbeid og/eller andre daglige gjøremål/fritid som resultat av legemiddeltiltaket (produksjonsvirkninger) skal ikke inkluderes<sup>12</sup>.**

### **9.3.3 Framskrivning 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 framskrivninger med endring av enkelte enhetskostnader, kan likevel dette gjøres. Dette må i så fall beskrives og begrunnes.

---

<sup>12</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. Slike produksjonsvirkninger skal ikke inkluderes i analysene.

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 diskonteringsrate som angitt i Meld. St. 34 (2015-2016). Der legges det til grunn at diskonteringsraten skal tilsvare den gjeldende kalkulasjonsraten fastsatt av Finansdepartementet <sup>13</sup> Som beskrevet i Rundskriv R-109-2014 skal det være 4% per år i de første 40 år etter at tiltaket planlegges innført, dvs. i år 0-39. I år 40-74 skal brukes 3% per år, mens man deretter, fra og med år 75, skal bruke 2% per år.

---

<sup>13</sup>

[https://www.regjeringen.no/globalassets/upload/fin/vedlegg/okstyring/rundskriv/faste/r\\_109\\_2014.pdf](https://www.regjeringen.no/globalassets/upload/fin/vedlegg/okstyring/rundskriv/faste/r_109_2014.pdf)

## 10. Modellering

Valg av helseøkonomisk modell skal begrunnes. Modellen bør være så enkel, oversiktlig og transparent som mulig, og samtidig fange opp alle relevante faktorer 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. Intern og ekstern validitet bør beskrives. Sjekk nøye om beregningene er nøyaktige og konsistente (intern validitet). Resultatene fra modellen bør kontrolleres mot uavhengige kilder (ekstern validitet). 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.

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>14</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 (analyseperiode)

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>14</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. Absolutt prognosetap er antall framtidige gode leveår en gjennomsnittspasient i pasientgruppe 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. Definer gjennomsnittsalder ved behandlingsstart i den aktuelle norske pasientgruppen som er under vurdering for det nye behandlingstilbudet. Vi benevner alderen  $A$ .
2. Anslå antall gjenværende gode leveår for en gjennomsnittsperson fra den generelle befolkningen med alder  $A$ . Vi benevner dette  $QALY_{SA}$ .
3. Beregn prognose for den aktuelle norske pasientgruppen. Prognosen er gjennomsnittlig antall gjenstående gode leveår for pasientgruppen med dagens standardbehandling. Vi benevner dette  $P_A$ .
4. Det absolutte prognosetapet (APT) er forskjellen mellom anslaget i punkt 2 og anslaget i punkt 3:  
 $APT = QALY_{SA} - P_A$

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

Detaljert fremgangsmåte og eksempler finnes i Appendiks 3 – 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 kapittel 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 3, avsnitt 3.1.2. 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 3 avsnitt 3.3.

## 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 3, avsnitt 3.4.

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

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

- ikke alle individene i gruppen vil faktisk 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 for aktuell populasjon med dagens forebyggingspraksis (komparator i den helseøkonomiske analysen). Dette er forklart i «Tilfelle 1 - Det forebygges mot kun én sykdom/ tilstand».
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 3, avsnitt 3.5.

## 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 av 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 av 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 til 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 (44, 45).

- **Stokastisk usikkerhet:** Dette innebærer at pasienter med samme risiko vil kunne oppleve ulike utfall av en sykdom eller intervensjon på grunn av tilfeldig variasjon.
- **Parameterusikkerhet:** Dette er usikkerhet rundt en parameters «sanne verdi». Dette gjelder variabler som estimeres på bakgrunn av utvalgsdata eller som er basert på andre data/kilder. 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>15</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.

---

<sup>15</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 %).

Deterministiske sensitivitetsanalyser vil ikke alene kunne belyse usikkerheten fullt ut, og bør suppleres med probabilistiske analyser og diskusjon. Enveis sensitivitetsanalyser vil sjelden gi et 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 verdien til hhv. to eller flere variabler samtidig.

### **Scenarioanalyser**

En scenarioanalyse brukes for å vurdere virkningen av alternative verdier på et utvalg av parametre. 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 standardfeil), baseres fortrinnsvis på empiriske data. Ved manglende empiriske data, må det velges en plausibel 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 (44)).

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 kostnad-effekt-planet og cost-effectiveness acceptability curves (CEAC).

## **12.2.3 “Value of Information” analyser**

En Value of Information-analyse (VoI-analyse) kan gjennomføres på bakgrunn av resultatene fra den probabilistiske sensitivitetsanalysen. En slik analyse kan være Expected Value of Perfect Information (EVPI), som kombinerer sannsynligheten for å fatte feil beslutning med det tapet som feil beslutning medfører. EVPI bør beregnes når det er gjort PSA og det er usikkerhet knyttet til beslutningen

(sannsynligheten for at den nye behandlingen er kostnadseffektiv er mindre enn 100 %, men høyere enn 0 %, for ulike sannsynlige betalingsvillighetsgrenser). EVPI bør presenteres som en graf med EVPI som en funksjon av ulike sannsynlige betalingsvillighetsgrenser.

Ytterligere analyser kan bli etterspurt for å undersøke om beslutningen om innføring bør utsettes, enten ved å innhente, eller i påvente av, ytterligere informasjon. En slik analyse kan for eksempel være beregning av Expected Value of Partial Perfect Information (EVPPI) for å identifisere hvilke parametere som er viktigst for usikkerheten. Se relevant litteratur for mer informasjon om metode og presentasjon av Vol-analyser (45-47).

## 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 et 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 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 med legemidlenes maksimalpris (maks-AUP). Prisene skal inkludere merverdiavgift. Det skal være mulig å endre legemiddelprisene i budsjettberegningsmodellen slik at Legemiddelverket kan gjøre egne analyser med rabatterte priser.
- 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.
- Utgifter til individuell stønad. håndteres vanligvis slik:
  - o Ved vurdering av nye legemidler og/eller nye indikasjoner skal folketrygdens utgifter ved å dekke legemidlet sammenlignes med et scenario der legemidlet *ikke* dekkes av folketrygden:
    - I det første scenariet inkluderes utgifter til det nye legemidlet dersom det innvilges forhåndsgodkjent refusjon
    - I det andre scenariet inngår ikke utgifter til det nye legemidlet<sup>16</sup>
  - o Ved vurdering av etablerte legemidler/indikasjoner, som tidligere er dekket av individuell stønad skal folketrygdens utgifter ved å dekke legemidlet sammenlignes med et scenario der legemidlet *ikke* dekkes av folketrygden for *nye brukere*:
    - I det første scenariet inkluderes utgifter til det vurderte legemidlet – dersom det innvilges forhåndsgodkjent refusjon
    - I det andre scenariet skal det lages realistiske framskrivningsbaner for individuell stønad for eksisterende brukere dersom det ikke får forhåndsgodkjent refusjon
  - o For komparator/konkurrerende legemidler (både ved vurdering av nye og av etablerte legemidler):

---

<sup>16</sup> [HODs høringsnotat for forslag til endringer i legemiddelforskriften og blåreseptforskriften mv](#)

- Enten disse legemidlene finansieres gjennom forhåndsgodkjent refusjon eller individuell stønad for den aktuelle indikasjonen, skal denne refusjonen/stønadens framskrives med realistiske baner i hvert av de ulike scenariene.

- Pasientenes egenandeler skal ikke inkluderes.

Tabellene nedenfor viser hvordan beregningen av merutgifter for folketrygdens legemiddelbudsjett bør presenteres.

#### Antall pasienter

Antall pasienter som forventes å bli behandlet med legemidlet som vurderes samt antall pasienter som forventes å bli behandlet med konkurrerende legemidler i de første fem årene, presenteres i Tabell 3 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 4.

Tabell 3 : 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.) |      |      |      |      |      |

Tabell 4; : 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.) |      |      |      |      |      |

#### Utgifter per pasient

Beregn utgifter per pasient per år for de de ulike behandlingene. Anslagene bør være konsistente med tilsvarende beregninger i analysene av kostnad per QALY. Dersom firma velger å benytte den helseøkonomiske modellen for å beregne utgifter per pasient per år i budsjettberegningene, må disse beregningene av utgifter gjøres inklusive mva., uten diskontering og med relevant perspektiv og kostnadstyper, som angitt i de ulike avsnittene i dette kapitlet.

### 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 5 under. I nederste rad i tabellen presenteres de estimerte budsjettvirkninger ved innføring av metoden.

Tabell 5: 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 relaterte 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 mva., 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, innleggelse, personellbehov osv. Det er kun utgiftsposter som ventes å være forskjellig i de to scenarioene, som inkluderes i beregningene. Anslagene bør være konsistente med tilsvarende beregninger i analysene av kostnad per QALY
- Budsjettvirkningen er differansen mellom de to scenarioene i hvert av de første fem årene

Firma kan velge å ikke inkludere disse kostnadene i sine budsjettberegninger, men må da sannsynliggjøre at budsjettkonsekvensene for disse kostnadene er neglisjerbare eller negative (dvs. at virkningen på disse kostnadene i seg selv medfører budsjettbesparelser).

## 13.2 Metodevurderinger for sykehuslegemidler (i Nye metoder)

Budsjettkonsekvensene deles i tre:

1. Legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten
2. Andre relaterte kostnader for spesialisthelsetjenesten
3. Andre relaterte kostnader i helse- og omsorgstjenesten (utenom spesialisthelsetjenesten)

Kostnadene beregnes i to scenarioer – 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 scenarioene i hvert av de første fem årene.

Legemiddelkostnadene for spesialisthelsetjenesten (punkt 1 på listen over) beregnes på tilsvarende måte som legemiddelkostnadenes konsekvens for folketrygdens legemiddelbudsjett beregnes i metodevurderinger for forhåndsgodkjent refusjon, se kapittel 13.1.1. Anvisningene om individuell stønad i kapittel 13.1.1 er imidlertid ikke relevante her, da individuell stønad under folketrygden ikke inngår i beregningene av legemiddelkostnadene for spesialisthelsetjenesten.

De to siste punktene på listen over (andre kostnader for hhv. spesialisthelsetjenesten og helse- og omsorgstjenesten) beregnes på tilsvarende måte som vist i kapittel 13.1.2. Anvisningene om individuell stønad i kapittel 13.1.1 er relevante for beregning av «Andre relaterte kostnader i helse- og omsorgstjenesten (utenom spesialisthelsetjenesten)», der legemiddelkostnader for folketrygden inngår.

Firma kan velge å ikke inkludere de to siste punktene på listen over (andre kostnader for hhv. spesialisthelsetjenesten og helse- og omsorgstjenesten) i sine budsjettberegninger, men må da sannsynliggjøre at budsjettkonsekvensene for disse kostnadene er neglisjerbare eller negative (dvs. at virkningen på disse kostnadene i seg selv medfører budsjettbesparelser).

## 14. Referanser

1. Helse- og omsorgsdepartementet. Meld. St. 34 Verdier i pasientens helsetjeneste. 2015-2016.
2. Lovdata. Forskrift om endring i legemiddelforskriften, blåreseptforskriften og forskrift om rekvirering og utlevering av legemidler fra apotek. In: Helse- og omsorgsdepartementet, editor. 2017.
3. serviceorganisasjon Ds-o, Informasjonsforvaltning. NOU 2014:12 Åpent og rettferdig - prioriteringer i helsetjenesten. In: Helse- og omsorgsdepartementet, editor. 2014.
4. Magnussen J, Aaserud M, Granaas T, Magelssen M, Syse A, Celius EG, et al. På ramme alvor - alvorlighet og prioritering. In: Helse- og omsorgsdepartementet, editor. 2015.
5. Kirkehei I, Ormstad SS. Litteratursøk. Norsk epidemiologi. 2013;23(2).
6. Dias S, Welton NJ, Sutton AJ, Ades A. NICE DSU Technical Support Document 1: Introduction to evidence synthesis for decision making 2011 [1-24]. Available from: <http://www.nicedsu.org.uk>.
7. 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.
8. Papaioannou D, Brazier, J.E., Paisley, S. NICE DSU Technical Support Document 9: The identification, review and synthesis of health state utility values from the literature. 2011 [Available from: <http://www.nicedsu.org.uk>].
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. Dohoo I, Martin W, Stryhn H. Methods in Epidemiologic Research. Charlottetown, Prince Edward Island: AVC. Inc; 2012.
14. 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.
15. Latimer N. NICE DSU technical support document 14: survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials—extrapolation with patient-level data 2011 [Available from: <http://www.nicedsu.org.uk>].
16. 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.
17. Collet D. Modelling survival Data in Medical Research, 3rd edition: Chapman and Hall/CRC Press; 2014.
18. Incerti D. Parametric survival modeling 2019 [Available from: [https://devinincerti.com/2019/06/18/parametric\\_survival.html#weibull-distribution-ph](https://devinincerti.com/2019/06/18/parametric_survival.html#weibull-distribution-ph)].
19. Kearns B, Stevens J, Ren S, Brennan A. How Uncertain is the Survival Extrapolation? A Study of the Impact of Different Parametric Survival Models on Extrapolated Uncertainty About Hazard Functions, Lifetime Mean Survival and Cost Effectiveness. J PharmacoEconomics. 2020;38(2):193-204.
20. Latimer NR, Abrams KR. NICE DSU Technical Support Document 16: Adjusting survival time estimates in the presence of treatment switching 2014 [b12]. Available from: <http://www.nicedsu.org.uk>.



21. Faria R, Gomes M, Epstein D, White IR. A guide to handling missing data in cost-effectiveness analysis conducted within randomised controlled trials. *Journal of Pharmacoeconomics* 2014;32(12):1157-70.
22. Leurent B, Gomes M, Cro S, Wiles N, Carpenter JR. Reference-based multiple imputation for missing data sensitivity analyses in trial-based cost-effectiveness analysis. *J Health Economics*. 2019.
23. Manca A, Hawkins N, Sculpher MJ. Estimating mean QALYs in trial-based cost-effectiveness analysis: the importance of controlling for baseline utility. *J Health Economics*. 2005;14(5):487-96.
24. Gabrio A, Hunter R, Mason AJ, Baio G. Pitfalls of adjusting for mean baseline utilities/costs in trial-based cost-effectiveness analysis with missing data. *J arXiv*. 2018.
25. Everitt BS. The analysis of repeated measures: a practical review with examples. *Journal of the Royal Statistical Society: Series D*. 1995;44(1):113-35.
26. Hirotzu C. An approach to comparing treatments based on repeated measures. *Biometrika*. 1991;78(3):583-94.
27. Gold MR, Siegel JE, Russell LB, Weinstein MC. *Cost effectiveness in health and medicine*: Oxford University Press, Oxford; 1996.
28. 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.
29. EuroQol. EQ-5D [updated 16.05.2020. Available from: <http://www.euroqol.org/>.
30. van Hout B, Janssen MF, Feng YS, Kohlmann T, Busschbach J, Golicki D, et al. Interim scoring for the EQ-5D-5L: mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L value sets. *Value Health*. 2012;15(5):708-15.
31. National Institute for Health and Care Excellence. Position statement on use of the EQ-5D-5L value set for England (updated October 2019) 2019 [Available from: <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/nice-guidance/technology-appraisal-guidance/eq-5d-5l>].
32. Wille N, Badia X, Bonsel G, Burström K, Cavrini G, Devlin N, et al. Development of the EQ-5D-Y: a child-friendly version of the EQ-5D. *J Quality of life research*. 2010;19(6):875-86.
33. **EuroQol**. EQ-5D-Y User Guide  
Basic information on how to use the EQ-5D-Y instrument [updated 04.05.2020. Available from: <https://euroqol.org/wp-content/uploads/2019/10/EQ-5D-Y-User-Guide.pdf>
34. Ramos-Goñi JM, Oppe M, Stolk E, Shah K, Kreimeier S, Rivero-Arias O, et al. International Valuation Protocol for the EQ-5D-Y-3L. *J Pharmacoeconomics*. 2020:1-11.
35. Hill H, Rowen D, Pennington B, Wong R, Wailoo A. A review of the methods used to estimate and model utility values in nice technology appraisals for pediatric populations 2019 [Available from: <http://nicedsu.org.uk/wp-content/uploads/2019/10/DSU-Utility-values-in-HTAs-Final-report-2019.pdf>].
36. Brazier JE, Longworth L. NICE DSU Technical Support Document 8: An introduction to the measurement and valuation of health for NICE submissions. 2011 [Available from: <http://www.nicedsu.org.uk>].
37. Michel YA, Augestad LA, Barra M, Rand K. A Norwegian 15D value algorithm: proposing a new procedure to estimate 15D value algorithms. *Quality of Life Research*. 2019;28(5):1129-43.
38. Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. *Medical care*. 1997;35(11):1095-108.
39. Longworth L, Rowen D. NICE DSU Technical Support Document 10: The Use of mapping methods to estimate health state utility values 2011 [Available from: <http://www.nicedsu.org.uk>].
40. Ara R, Wailoo, A.J. NICE DSU Technical Support Document 12: The use of health state utility values in decision models 2011 [Available from: <http://www.nicedsu.org.uk>].
41. Direktoratet for økonomistyring. Veileder i samfunnsøkonomiske analyser. 2014.
42. Den norske legeforening. Normaltariff for avtalespesialister 2021-2022 2021 [Available from: <https://normaltariffen.legeforeningen.no/book/Spesialisttariffen-2021/m-02>].

43. Finansdepartementet. Rundskriv R-109/14 - Prinsipper og krav ved utarbeidelse av samfunnsøkonomiske analyser mv. 2014.
44. Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. Methods for the economic evaluation of health care programmes: Oxford university press; 2015.
45. 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.
46. Claxton K, Sculpher M, Drummond M. A rational framework for decision making by the National Institute For Clinical Excellence (NICE). Lancet. 2002;360(9334):711-5.
47. Briggs AH, Claxton K, Sculpher MJ. Decision modelling for health economic evaluation: Handbooks in Health Economic E; 2006.
48. Kruschke J. Doing Bayesian data analysis: A tutorial with R, JAGS, and Stan: Academic Press; 2014.
49. 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.
50. 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.
51. 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 [Available from: <http://www.nicedsu.org.uk>.
52. 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.
53. 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 2011 [Available from: <http://www.nicedsu.org.uk>.
54. Dias S, Welton NJ, Sutton AJ, Ades A. NICE DSU Technical Support Document 5: Evidence synthesis in the baseline natural history model: Citeseer; 2011 [Available from: <http://www.nicedsu.org.uk>.
55. 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 2012 [Available from: <http://www.nicedsu.org.uk>.
56. 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 [Available from: <http://www.nicedsu.org.uk>.
57. Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. Health and quality of life outcomes. 2018;16(1):204.
58. Statistisk sentralbyrå. Dødelighetstabeller [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode>.
59. Burstrom K, Johannesson M, Diderichsen F. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation. 2001;10(7):621-35.
60. 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.

61. Janssen MF, Szende A, Cabases J, Ramos-Goni JM, Vilagut G, Konig HH. Population norms for the EQ-5D-3L: a cross-country analysis of population surveys for 20 countries. *The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care*. 2019;20(2):205-16.
62. Konig HH, Heider D, Lehnert T, Riedel-Heller SG, Angermeyer MC, Matschinger H, et al. Health status of the advanced elderly in six European countries: results from a representative survey using EQ-5D and SF-12. *Health and quality of life outcomes*. 2010;8:143.
63. Mangen MJ, Bolkenbaas M, Huijts SM, van Werkhoven CH, Bonten MJ, de Wit GA. Quality of life in community-dwelling Dutch elderly measured by EQ-5D-3L. *Health and quality of life outcomes*. 2017;15(1):3.

# 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>17</sup>.

Alle relevante data fra litteratursøket beskrives i henhold til mal for innsendelse av dokumentasjon.

## 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 (48):**

---

<sup>17</sup> PICO: Patient, Intervention, Comparator, Outcome

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.

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 metodevurderingen gjelder for, 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 (ved MAIC) faktorer 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>18</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<sub>eff</sub>*) 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 (49, 50) samt DSU fra NICE (6, 51-56).

---

<sup>18</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).

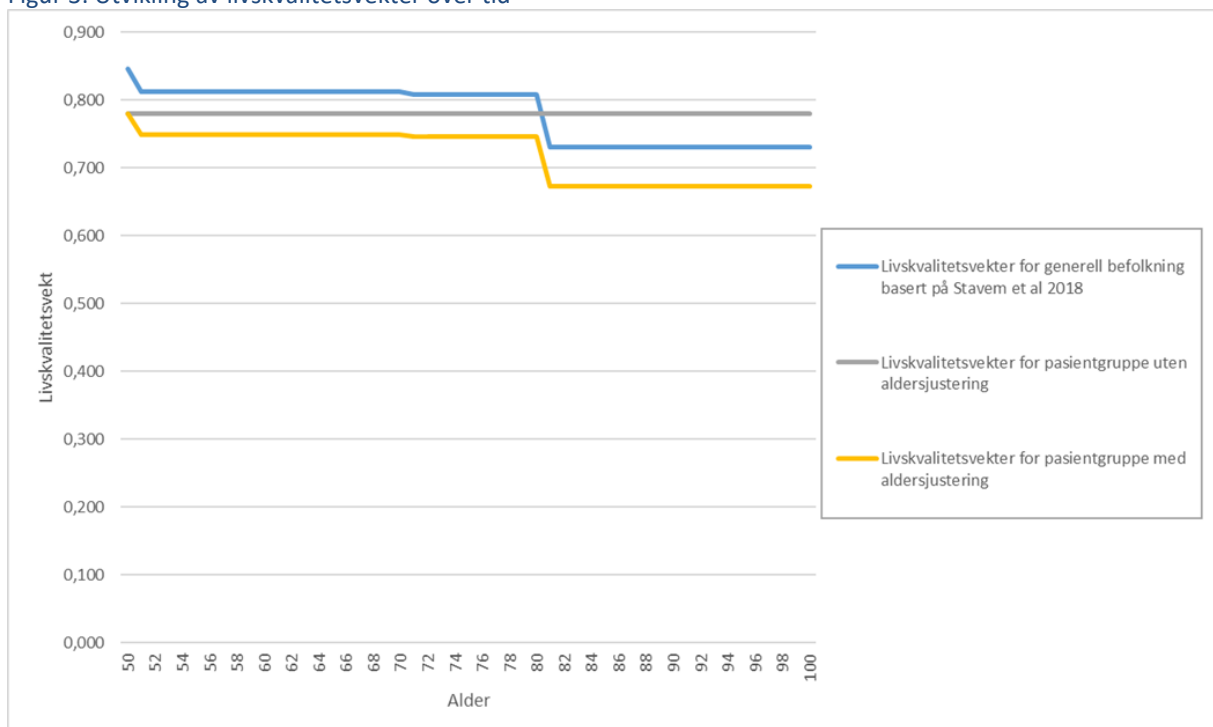
## Appendiks 2 Livskvalitetsdata

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

Anta at man ved modellering av en kronisk sykdom har en livskvalitetsvekt på 0,780 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 Stavem et al (57), tilsier en livskvalitetsvekt på 0,846 ved alder 50 år i den generelle befolkningen. Tilsvarende er livskvalitetsvekten på 0,730 ved en alder på 81 år i den generelle befolkningen (se appendiks. 3.6). Uten aldersjustering vil man da operere med høyere helserelatert livskvalitet for pasientpopulasjonen etter 81-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 om aldersjustering av forventet fremtidig helsetilstand.

Aldersjusterte livskvalitetsvekter for pasientene i dette eksempelet vil være et resultat av livskvalitetsvekten på 0,780 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 Stavem (57) et al, som vist i Tabell 6 (det henvises også til appendiks. 3.6). Dette er illustrert i figur 3, der livskvalitetsvekter for den generelle befolkningen basert på data fra Stavem et al (57) 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 6: Utregning av aldersjusterte livskvalitetsvekter

| Utgangsverdi på livskvalitetsvekt for pasientgruppe | Alder | Livskvalitetsvekt for generell befolkning basert på Stavem et al 2018 | Justeringsindeks | Aldersjusterte livskvalitetsvekter for pasientgruppe | Livskvalitetsvekter for pasientgruppe uten aldersjustering |
|-----------------------------------------------------|-------|-----------------------------------------------------------------------|------------------|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| 0,78                                                | 50    | 0,846                                                                 | 1,000            | 0,780                                                | 0,780                                                      |
|                                                     | 51    | 0,811                                                                 | 0,959            | 0,748                                                | 0,780                                                      |
|                                                     | 52    | 0,811                                                                 | 0,959            | 0,748                                                | 0,780                                                      |
|                                                     | 53    | 0,811                                                                 | 0,959            | 0,748                                                | 0,780                                                      |
|                                                     | 54    | 0,811                                                                 | 0,959            | 0,748                                                | 0,780                                                      |
|                                                     | 55    | 0,811                                                                 | 0,959            | 0,748                                                | 0,780                                                      |
|                                                     | 56    | 0,811                                                                 | 0,959            | 0,748                                                | 0,780                                                      |
|                                                     | 57    | 0,811                                                                 | 0,959            | 0,748                                                | 0,780                                                      |
|                                                     | 58    | 0,811                                                                 | 0,959            | 0,748                                                | 0,780                                                      |
|                                                     | 59    | 0,811                                                                 | 0,959            | 0,748                                                | 0,780                                                      |
|                                                     | 60    | 0,811                                                                 | 0,959            | 0,748                                                | 0,780                                                      |
|                                                     | 61    | 0,811                                                                 | 0,959            | 0,748                                                | 0,780                                                      |
|                                                     | 62    | 0,811                                                                 | 0,959            | 0,748                                                | 0,780                                                      |
|                                                     | 63    | 0,811                                                                 | 0,959            | 0,748                                                | 0,780                                                      |
|                                                     | 64    | 0,811                                                                 | 0,959            | 0,748                                                | 0,780                                                      |
|                                                     | 65    | 0,811                                                                 | 0,959            | 0,748                                                | 0,780                                                      |
|                                                     | 66    | 0,811                                                                 | 0,959            | 0,748                                                | 0,780                                                      |
|                                                     | 67    | 0,811                                                                 | 0,959            | 0,748                                                | 0,780                                                      |
|                                                     | 68    | 0,811                                                                 | 0,959            | 0,748                                                | 0,780                                                      |
|                                                     | 69    | 0,811                                                                 | 0,959            | 0,748                                                | 0,780                                                      |
|                                                     | 70    | 0,811                                                                 | 0,959            | 0,748                                                | 0,780                                                      |
|                                                     | 71    | 0,808                                                                 | 0,955            | 0,745                                                | 0,780                                                      |
|                                                     | 72    | 0,808                                                                 | 0,955            | 0,745                                                | 0,780                                                      |
|                                                     | 73    | 0,808                                                                 | 0,955            | 0,745                                                | 0,780                                                      |
|                                                     | 74    | 0,808                                                                 | 0,955            | 0,745                                                | 0,780                                                      |
|                                                     | 75    | 0,808                                                                 | 0,955            | 0,745                                                | 0,780                                                      |
|                                                     | 76    | 0,808                                                                 | 0,955            | 0,745                                                | 0,780                                                      |
|                                                     | 77    | 0,808                                                                 | 0,955            | 0,745                                                | 0,780                                                      |
|                                                     | 78    | 0,808                                                                 | 0,955            | 0,745                                                | 0,780                                                      |
|                                                     | 79    | 0,808                                                                 | 0,955            | 0,745                                                | 0,780                                                      |
|                                                     | 80    | 0,808                                                                 | 0,955            | 0,745                                                | 0,780                                                      |
|                                                     | 81    | 0,730                                                                 | 0,863            | 0,673                                                | 0,780                                                      |
|                                                     | 82    | 0,730                                                                 | 0,863            | 0,673                                                | 0,780                                                      |
|                                                     | 83    | 0,730                                                                 | 0,863            | 0,673                                                | 0,780                                                      |
|                                                     | 84    | 0,730                                                                 | 0,863            | 0,673                                                | 0,780                                                      |
|                                                     | 85    | 0,730                                                                 | 0,863            | 0,673                                                | 0,780                                                      |
|                                                     | 86    | 0,730                                                                 | 0,863            | 0,673                                                | 0,780                                                      |
|                                                     | 87    | 0,730                                                                 | 0,863            | 0,673                                                | 0,780                                                      |
|                                                     | 88    | 0,730                                                                 | 0,863            | 0,673                                                | 0,780                                                      |
|                                                     | 89    | 0,730                                                                 | 0,863            | 0,673                                                | 0,780                                                      |
|                                                     | 90    | 0,730                                                                 | 0,863            | 0,673                                                | 0,780                                                      |
|                                                     | 91    | 0,730                                                                 | 0,863            | 0,673                                                | 0,780                                                      |
|                                                     | 92    | 0,730                                                                 | 0,863            | 0,673                                                | 0,780                                                      |
|                                                     | 93    | 0,730                                                                 | 0,863            | 0,673                                                | 0,780                                                      |
|                                                     | 94    | 0,730                                                                 | 0,863            | 0,673                                                | 0,780                                                      |
|                                                     | 95    | 0,730                                                                 | 0,863            | 0,673                                                | 0,780                                                      |
|                                                     | 96    | 0,730                                                                 | 0,863            | 0,673                                                | 0,780                                                      |
|                                                     | 97    | 0,730                                                                 | 0,863            | 0,673                                                | 0,780                                                      |
|                                                     | 98    | 0,730                                                                 | 0,863            | 0,673                                                | 0,780                                                      |
|                                                     | 99    | 0,730                                                                 | 0,863            | 0,673                                                | 0,780                                                      |
|                                                     | 100   | 0,730                                                                 | 0,863            | 0,673                                                | 0,780                                                      |

## Appendiks 3 Alvorlighetsberegninger

### 3.1 Detaljert fremgangsmåte for beregning av absolutt prognosetap (APT) ved behandlende tiltak

#### 3.1.1 *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 best mulig gjenspeiler den aktuelle populasjon i Norge.

#### 3.1.2 *Forventede gjenværende QALYs for den generelle befolkningen*

Anslå antall gjenværende gode leveår for en gjennomsnittsperson fra den generelle befolkningen med alder funnet i punkt 3.1.1. Dette kan kalles kvalitetsjustert forventet gjenværende levetid fra den relevante alderen. Vi bruker benevnelsen  $QALY_{SA}$  – forkortelse for gjenværende QALYs ved alder A. Det er menn og kvinners gjenværende QALYs sett under ett som inngår i beregningene, og ikke kjønnsspesifikke forventede QALYs.

For å få beregningene mest mulig sammenlignbare, anbefales det at følgende hovedkilder brukes i beregningene av  $QALY_{SA}$ : Bruk dødelighetsdata for norsk befolkning fra Statistisk sentralbyrå i beregning av forventet gjenværende levetid ved ulike aldre (58). Dette kombineres med aldersspesifikke livskvalitetsdata for beregning av kvalitetsjustert gjenværende levetid for ulike aldre. Det anbefales at Tabell 7 i appendiks. 3.6 brukes. Tabellen viser forventede gjenværende kvalitetsjusterte leveår fordelt etter alder hos gjennomsnittsbefolkningen.

#### 3.1.3 *Prognose*

Kalkuler prognose for den relevante pasientpopulasjonen ved behandlingsstart. Prognosen er gjennomsnittlig antall gjenværende gode leveår for pasientgruppen med dagens standardbehandling  $P_A$ . 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 beregning av prognose 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 benevnelsen  $P_A$  - 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 kilde for alvorlighetsberegningen. Alternative kilder er relevante kliniske studier, registerdata eller data fra systematisk litteratursøk.

### 3.1.4 **Absolutt prognosetap**

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

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

Usikkerhet i beregning av APT skal omtales. Dette gjelder f.eks. usikkerhet i hhv. alder og prognose.

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

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

Basert på en helseøkonomisk modell med livstidsperspektiv.

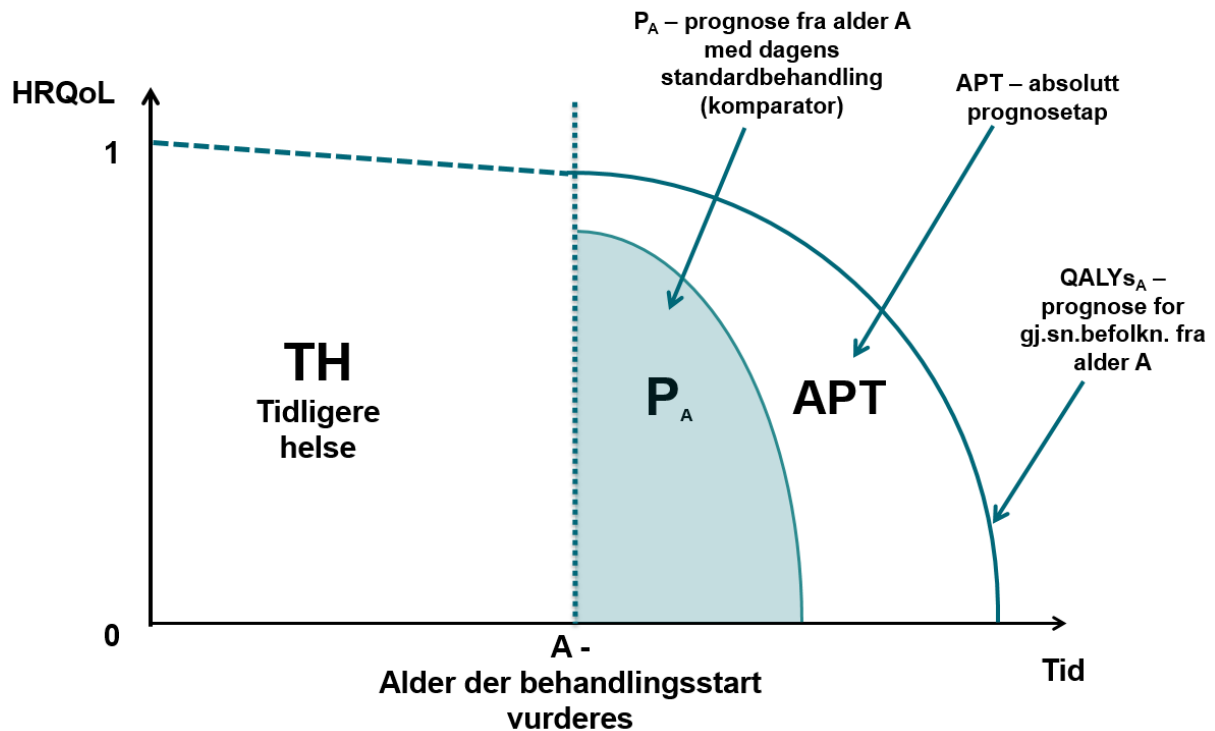
1. Alder. Gjennomsnittsalder for behandlingsstart i pasientgruppen som er aktuelle for tilbudet anslås til 57 år av kliniske eksperter, supplert med data fra nasjonale registre.
2. For en 57-åring er forventet gjenværende gode leveår ( $QALY_{57}$ ) beregnet til 22,0 QALYs. Se appendiks. 3.6.
3. Prognose. Pasientene har en 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 firmaets dokumentasjon - etter at Statens legemiddelverk har vurdert dokumentasjonen.
4. APT blir da  $22,0 \text{ QALYs} - 1,5 \text{ QALYs} = 20,5 \text{ QALYs}$ .

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?



### 3.2.2 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 50-åring er forventet gjenværende gode leveår ( $QALY_{50}$ ) beregnet til 27,3 QALYs. Se appendiks. 3.6
3. Prognose. Prognosen (udiskontert) i den helseøkonomiske modellanalysen er 0,750 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. Stavem et al (57) , finner at en livskvalitetsvekt for en 50-åring er 0,846. Anta også at det relative QALY-tapet pga. sykdommen er stabilt gjennom resten av livet: Da kan prognosen forenklet anslås slik:  $Prognose = (0,750/0,846) * 27,3 \text{ QALYs} = 24,2 \text{ QALYs}$ . I beregningen er 27,3 QALYs forventet gjenværende QALYs for en 50-åring.
4. APT blir da  $27,3 \text{ QALYs} - 24,2 \text{ QALYs} = 3,1 \text{ QALYs}$ .

### 3.3 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 prognose ved etablert behandling. Prognosen er 3 QALYs. Fra kvalitetsjusterte leveårstabeller (se appendiks 3.6) vil gjenværende QALYs for en 70-åring være 12,9 QALYs. APT er  $12,9 \text{ QALYs} - 3 \text{ QALYs} = 9,9 \text{ QALYs}$ .

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 0,850. Denne vekten inngår i prognoseberegningene. I beregningen av gjenværende QALYs<sub>70</sub> derimot er livskvalitetsvekten for en gjennomsnittlig 70-åring lavere – den er 0,811 og er basert på Stavem et al (57).

Dette bør det justeres for ved å gange prognoseanslaget med faktoren  $0,811/0,850$ .

Dersom en forenklet antar at justeringsfaktoren kan brukes på hele prognoseanslaget, blir justert prognose lik  $3 \text{ QALYs} * 0,811/0,850 = 2,9 \text{ QALYs}$ . Justert prognosetap blir da  $12,9 \text{ QALYs} - 2,9 \text{ QALYs} = 10,0 \text{ QALYs}$ .

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.

### 3.4 Eksempler - beregning av alvorlighetsgrad ved forebyggende tiltak

#### 3.4.1 *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 60-åring er forventet antall gjenværende gode leveår (QALYs<sub>60</sub>) beregnet til 19,8 QALYs. (Se appendiks 3.6).
3. Prognose. Ved denne sykdommen for den aktuelle populasjon er prognosen 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/hendelse 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  $19,8 \text{ QALYs} - 7,3 \text{ QALYs} = 12,5 \text{ QALYs}$ .

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 pasient som får sykdommen det forebygges mot, ikke for en person 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.

### 3.4.2 **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:  $90\% * 10 \text{ QALYs} + 10\% * 6 \text{ QALYs} = 9,6 \text{ QALYs}$ .

## 3.5 **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 et firma velger å inkludere nytte for forebygging eller behandling av *flere* sykdommer i sin tiltaksanalyse for å oppnå gunstigere kostnad-nytte-brøk, må firmaet 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 vekter 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.

### 3.6 Forventede gjenværende QALYs i den generelle befolkningen

Legemiddelverket har oppdatert livskvalitetsvektene<sup>19</sup> for den generelle befolkningen med de nylig publiserte normtallene til Stavem *et al* (57). Befolkningsutvalget er representativt for hele Norge, og data er av nyere dato enn de tidligere brukte normtallene fra Sverige (59, 60), men antallet respondenter er lavere. De nye livskvalitetsvektene er som tidligere verdsatt med befolkningsbaserte EQ-5D-tariffer (UK) (38). Tabell 7 viser hhv. forventede gjenværende QALYs og (helserelevante) livskvalitetsvekter fordelt på alder for den generelle befolkningen. Forventede gjenværende QALYs er basert på dødelighetsdata for norsk befolkning fra Statistisk sentralbyrå (58) og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne.

De norske normtallene dekker aldersgruppen fra 19 til 97. Livskvalitetsvektene (verdier i parentes) for aldersgruppene 19-50 år har vi hentet direkte fra Stavem *et al* (57), delt inn i aldersgruppene 19-30 (0,906), 31-40 (0,870), og 41-50 (0,846). Aldersgruppene 51-70<sup>20</sup> (0,811) og 71-80 (0,808) er beregnet med vektet snitt<sup>21</sup> av rådata fra Stavem *et al*<sup>22</sup>. For aldersgruppen over 80 år bruker vi rådata fra Stavem *et al*, som gir en vekt på 0,730. Et brattere fall i livskvalitet etter fylte 80 år sammenlignet med fall i livskvalitet mellom 50 og 80 år har støtte i funnene i Tromsøundersøkelsen (T7, upublisert) og i helserelevante livskvalitetsstudier fra Europa (61-63). Legemiddelverket antar som tidligere en noe høyere livskvalitet i aldersgruppen 0 til 19 år og bruker samme påslaget (0,02) for å beregne denne (0,926).

---

<sup>19</sup> Vi har fulgt samme strategi for beregninger og ekstrapoleringer av de norske normtallene som for de tidligere brukte svenske normtallene.

<sup>20</sup> I Stavem *et al* er livskvalitetsvektene i aldersgruppa 51-60 lavere enn for gruppa 61-70. Tilsvarende svingninger er ikke sett i andre studier, og Legemiddelverket har jevnet ut livskvalitetsvektene ved å lage et vektet snitt for hele gruppa.

<sup>21</sup> I rådata er livskvalitetsvektene beregnet i 5-årsintervall; snittet er vektet etter andelen respondenter i hver aldersgruppe.

<sup>22</sup> Stavem- personlig kommunikasjon

Tabell 7 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     | 70,9                         | 0,926               | 36    | 38,8                         | 0,870               | 72    | 11,6                         | 0,808               |
| 1     | 70,2                         | 0,926               | 37    | 37,9                         | 0,870               | 73    | 11,0                         | 0,808               |
| 2     | 69,2                         | 0,926               | 38    | 37,1                         | 0,870               | 74    | 10,4                         | 0,808               |
| 3     | 68,3                         | 0,926               | 39    | 36,2                         | 0,870               | 75    | 9,8                          | 0,808               |
| 4     | 67,4                         | 0,926               | 40    | 35,4                         | 0,870               | 76    | 9,2                          | 0,808               |
| 5     | 66,5                         | 0,926               | 41    | 34,6                         | 0,846               | 77    | 8,7                          | 0,808               |
| 6     | 65,6                         | 0,926               | 42    | 33,7                         | 0,846               | 78    | 8,1                          | 0,808               |
| 7     | 64,6                         | 0,926               | 43    | 32,9                         | 0,846               | 79    | 7,5                          | 0,808               |
| 8     | 63,7                         | 0,926               | 44    | 32,1                         | 0,846               | 80    | 7,0                          | 0,808               |
| 9     | 62,8                         | 0,926               | 45    | 31,3                         | 0,846               | 81    | 6,5                          | 0,730               |
| 10    | 61,9                         | 0,926               | 46    | 30,5                         | 0,846               | 82    | 6,0                          | 0,730               |
| 11    | 61,0                         | 0,926               | 47    | 29,7                         | 0,846               | 83    | 5,6                          | 0,730               |
| 12    | 60,0                         | 0,926               | 48    | 28,9                         | 0,846               | 84    | 5,2                          | 0,730               |
| 13    | 59,1                         | 0,926               | 49    | 28,1                         | 0,846               | 85    | 4,9                          | 0,730               |
| 14    | 58,2                         | 0,926               | 50    | 27,3                         | 0,846               | 86    | 4,5                          | 0,730               |
| 15    | 57,3                         | 0,926               | 51    | 26,5                         | 0,811               | 87    | 4,1                          | 0,730               |
| 16    | 56,4                         | 0,926               | 52    | 25,7                         | 0,811               | 88    | 3,8                          | 0,730               |
| 17    | 55,4                         | 0,926               | 53    | 25,0                         | 0,811               | 89    | 3,5                          | 0,730               |
| 18    | 54,5                         | 0,926               | 54    | 24,2                         | 0,811               | 90    | 3,2                          | 0,730               |
| 19    | 53,6                         | 0,906               | 55    | 23,5                         | 0,811               | 91    | 3,0                          | 0,730               |
| 20    | 52,7                         | 0,906               | 56    | 22,7                         | 0,811               | 92    | 2,8                          | 0,730               |
| 21    | 51,9                         | 0,906               | 57    | 22,0                         | 0,811               | 93    | 2,6                          | 0,730               |
| 22    | 51,0                         | 0,906               | 58    | 21,2                         | 0,811               | 94    | 2,4                          | 0,730               |
| 23    | 50,1                         | 0,906               | 59    | 20,5                         | 0,811               | 95    | 2,2                          | 0,730               |
| 24    | 49,2                         | 0,906               | 60    | 19,8                         | 0,811               | 96    | 2,0                          | 0,730               |
| 25    | 48,3                         | 0,906               | 61    | 19,1                         | 0,811               | 97    | 1,8                          | 0,730               |
| 26    | 47,4                         | 0,906               | 62    | 18,3                         | 0,811               | 98    | 1,8                          | 0,730               |
| 27    | 46,6                         | 0,906               | 63    | 17,7                         | 0,811               | 99    | 1,6                          | 0,730               |
| 28    | 45,7                         | 0,906               | 64    | 17,0                         | 0,811               | 100   | 1,5                          | 0,730               |
| 29    | 44,8                         | 0,906               | 65    | 16,3                         | 0,811               | 101   | 1,5                          | 0,730               |
| 30    | 43,9                         | 0,906               | 66    | 15,6                         | 0,811               | 102   | 1,4                          | 0,730               |
| 31    | 43,0                         | 0,870               | 67    | 14,9                         | 0,811               | 103   | 1,3                          | 0,730               |
| 32    | 42,2                         | 0,870               | 68    | 14,2                         | 0,811               | 104   | 1,0                          | 0,730               |
| 33    | 41,3                         | 0,870               | 69    | 13,6                         | 0,811               | 105   | 0,8                          | 0,730               |
| 34    | 40,5                         | 0,870               | 70    | 12,9                         | 0,811               |       |                              |                     |
| 35    | 39,6                         | 0,870               | 71    | 12,3                         | 0,808               |       |                              |                     |

## Appendiks 4 Standardanalyse - helseøkonomi

Tabellen nedenfor oppsummerer stikkordsmessig *noen* av kravene til helseøkonomiske analyser i disse retningslinjene.

Tabell 8: Standardanalyse

| <b>Element i analysen</b>                                                | <b>Standardanalyse</b>                                                                                                      | <b>Kapittel i retningslinjene</b> |
|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| <b>Sammenlikningsalternativ</b>                                          | Det eller de tiltakene som det nye legemidlet i størst grad vil erstatte.                                                   | 3.4                               |
| <b>Analysens perspektiv</b>                                              | En form for utvidet helsetjenesteperspektiv                                                                                 | 9.2                               |
| <b>Tidshorisont (analyseperiode)</b>                                     | Så lang at alle viktige framtidige forskjeller i kostnader og konsekvenser mellom alternativene fanges opp                  | 10.3                              |
| <b>Analysemetode</b>                                                     | Kostnad per QALY-analyse                                                                                                    | 9.1                               |
| <b>Mål på nytte</b>                                                      | QALY                                                                                                                        | 7                                 |
| <b>Metode for måling av nytte</b>                                        | Generiske preferansebaserte instrumenter (som hovedregel EQ-5D-3L)                                                          | 7.2                               |
| <b>Metode for verdsetting av nytte</b>                                   | Befolkningsbaserte tariffer (som hovedregel UK tariff)                                                                      | 7.3                               |
| <b>Merverdiavgift</b>                                                    | Inkluderes ikke                                                                                                             | 9.2                               |
| <b>Produksjonsvirkninger som følge av legemiddeltiltaket</b>             | Inkluderes ikke                                                                                                             | 9.2 og 9.3                        |
| <b>Ikke-relaterte, fremtidige helsetjenestekostnader og -besparelser</b> | Inkluderes ikke                                                                                                             | 9.2                               |
| <b>Skattefinansieringskostnader</b>                                      | Inkluderes ikke                                                                                                             | 9.2                               |
| <b>Diskontering</b>                                                      | 4 % per år for kostnader, nytte og leveår.                                                                                  | 9.4                               |
| <b>Metode for håndtering av usikkerhet</b>                               | Enveis-sensitivitetsanalyser (vist i tornadodiagram), flerveis sensitivitetsanalyser (hovedsakelig scenarioanalyser) og PSA | 12.2                              |
| <b>Alvorlighetsgrad</b>                                                  | Absolutt prognosetap                                                                                                        | 11                                |