

Udskriftsdato: mandag den 12. januar 2026

VEJ nr 9153 af 09/03/2018 (Gældende)

Vejledning om udarbejdelse af sundhedsøkonomiske analyser af lægemidler

Ministerium: Indenrigs- og Sundhedsministeriet

Journalnummer: Sundheds- og Ældremin.,
Lægemiddelstyrelsen, j.nr. 2017103730

Senere ændringer til forskriften

BEK nr 728 af 30/05/2022

Vejledning om udarbejdelse af sundhedsøkonomiske analyser af lægemidler

Til brug for ansøgninger om generelt tilskud eller generelt klausuleret tilskud til lægemidler

Indhold

1. Indledning
 - 1.1 Kriterier for generelt tilskud
2. Vejledning for sundhedsøkonomiske analyser af lægemidler
 - 2.1 Standardanalysen
 - 2.2 Beskrivelse af problemstilling
 - 2.3 Beskrivelse af populationen
 - 2.4 Beskrivelse af lægemidlet og dets anvendelsesområde
 - 2.5 Valg af sammenligningsalternativ (komparator)
 - 2.6 Dokumentation af sundhedsmæssige effekter
 - 2.7 Analyseperspektiv og synliggørelse af konsekvenser for forskellige aktører
 - 2.8 Tidshorisont
 - 2.9 Analysemetoder
 - 2.10 Værdisætning af sundhedseffekter
 - 2.11 Omkostningsopgørelse
 - 2.11.1 Afgrænsning og perspektiv
 - 2.11.2 Omkostningsopgørelse
 - 2.11.3 Værdisætning af omkostninger
 - 2.11.4 Tidsforbrug
 - 2.12 Nutidsværdiberegning og diskontering
 - 2.13 Modellering
 - 2.14 Usikkerhed og følsomhedsanalyse
 - 2.14.1 Metoder til følsomhedsanalyse
 - 2.15 Præsentation af metode og resultater
3. Referencer

1. Indledning

Denne vejledning er rettet mod virksomheder, der ansøger Lægemiddelstyrelsen om generelt tilskud eller generelt klausuleret tilskud til et lægemiddel. Det har siden 1998 været muligt for en virksomhed, der ansøger om generelt tilskud, at medsende en sundhedsøkonomisk analyse til dokumentation af, at behandling med lægemidlet til den angivne pris er omkostningseffektivt. Der er tale om en frivillig ordning. Denne vejledning erstatter retningslinjerne for sundhedsøkonomiske analyser af lægemidler fra 1998 og den tilhørende standardiserede rapporteringsstruktur.

Vejledningen indeholder anbefalinger til, hvordan sundhedsøkonomiske analyser af lægemidler til brug for ansøgninger om generelt tilskud eller generelt klausuleret tilskud bør udføres.

1.1 Kriterier for generelt tilskud

De kriterier, der skal være opfyldt, for at få generelt tilskud til et lægemiddel, er tæt relateret til relevansen af en sundhedsøkonomisk analyse. Derfor vil kriterierne blive omtalt kort i det følgende afsnit. Kriterierne er fastsat i bekendtgørelse nr. 671 af 3. juni 2016 om medicintilskud.

For at få generelt tilskud til et lægemiddel skal

- lægemidlet have en sikker og værdifuld terapeutisk effekt på en velafgrænset indikation og
- lægemidlets pris stå i et rimeligt forhold til dets behandlingsmæssige værdi.

Med mindre ganske særlige forhold gør sig gældende, ydes der ikke generelt tilskud i følgende tilfælde:

1. iværksættelse af behandling med lægemidlet kræver særlig undersøgelse og diagnosticering
2. der er nærliggende risiko for, at lægemidlet vil blive anvendt uden for den godkendte indikation
3. lægemidlet skal udelukkende eller overvejende anvendes til formål, hvortil der ikke med rimelighed kan forventes tilskud fra den offentlige sygesikring
4. lægemidlets effekt er ikke klinisk dokumenteret
5. der er risiko for, at lægemidlet anvendes som førstevalg, uanset at dette efter Lægemeddelstyrelsens vurdering ikke bør være tilfældet
6. det er uafklaret, om eller hvornår lægemidlet skal anvendes som førstevalg
7. der er nærliggende risiko for, at lægemidlet gøres til genstand for misbrug
8. lægemidlet hovedsageligt anvendes i sygehusbehandling
9. lægemidlet på grund af en særlig lægemiddelform ikke kan indtages af patienten selv.

En sundhedsøkonomisk analyse kan være relevant til dokumentation af, at "lægemidlets pris står i et rimeligt forhold til dets behandlingsmæssige værdi". Det vil typisk være vigtigt ved ansøgning om generelt tilskud til et lægemiddel med dokumenterede sundhedsmæssige gevinster i forhold til eksisterende lægemidler samt en højere behandlingspris, eller hvis lægemidlet er rettet mod en sygdom/tilstand, som i dag ikke behandles farmakologisk. Hvis et eller flere af ovennævnte punkter 1-9 i det pågældende tilfælde vejer tungt i vurderingen, får en sundhedsøkonomisk analyse generelt mindre eller ingen betydning, uanset om den viser et positivt resultat og er udført i overensstemmelse med god sundhedsøkonomisk praksis. Ved tvivl om hvorvidt en sundhedsøkonomisk analyse bør udarbejdes, kan Lægemeddelstyrelsens Sektion for Medicintilskud kontaktes på telefon 44 88 96 96.

2. Vejledning om sundhedsøkonomiske analyser af lægemidler

Det skal fremgå af analysen, hvem der har udarbejdet den, hvilke samarbejdspartnere, der har deltaget, og hvordan analysen er finansieret.

Analysen kan skrives på enten dansk, svensk, norsk eller engelsk.

2.1 Standardanalysen

Sundhedsøkonomiske analyser, der indsendes til Lægemeddelstyrelsen i forbindelse med en ansøgning om generelt tilskud eller generelt klausuleret tilskud til et lægemiddel, skal opfylde en række metodologiske krav. En analyse, der opfylder disse, betegnes en "standardanalyse". I tabellen nedenfor er nogle af disse anbefalinger anført. En detaljeret beskrivelse heraf kommer i de efterfølgende afsnit.

Element i analysen	Standardanalyse	Kapitel i vejledningen
Sammenligningsgrundlag/komparator	Det eller de alternativer, som det nye lægemiddel primært vil erstatte helt eller delvist	2.5
Analysens perspektiv	Samfundsperspektiv	2.7
Tidshorisont	Så lang at alle vigtige fremtidige forskelle i omkostninger og konsekvenser mellem alternativerne bliver opfanget	2.8
Analysemetode	CUA – cost-utility analyse	2.9

Indikator for sundhedsmæssige effekter	QALY – kvalitetsjusterede leveår	2.10
Metode for måling og personlig værdisætning af sundhedsmæssige effekter	Generiske MAU (Multi-Attribute Utility) instrumenter	2.10
Produktionstab/gevinst	Skal ikke inkluderes	2.11
Diskontering	For både omkostninger og sundhedsmæssige gevinster anvendes den gældende samfundsøkonomiske diskonteringsrente fra Finansministeriet	2.12
Metode for håndtering af usikkerhed	Relevante følsomhedsanalyser	2.14

2.2 Beskrivelse af problemstilling

En sundhedsøkonomisk analyse skal indeholde en klar beskrivelse af problemstillingen bl.a. i form af det hovedspørgsmål, som analysen skal forsøge at besvare. Problemstillingen skal indeholde en kort beskrivelse af patientpopulationen, lægemidlet, sammenligningsgrundlaget og effektmål.

2.3 Beskrivelse af populationen

Analysen skal indeholde en beskrivelse af den population, som lægemidlet er rettet mod. Den skal omfatte en beskrivelse af alder, køn, relevant komorbiditet samt prognose (ubehandlet samt behandlet med den gældende standardbehandling). Derudover skal forekomsten i Danmark af den pågældende sygdom eller tilstand beskrives (incidens og prævalens). I analysen bør der foretages separate beregninger for forskellige sub-populationer, hvis lægemidlet forventes at have forskellig effekt og/eller medføre forskellige omkostninger for forskellige grupper (fx separat for mænd og kvinder, forskellige aldersgrupper, forskellige prognoser, forskellig etnicitet eller risikoniveauer).

Hvis lægemidlet antages at være mest omkostningseffektivt for en mere snæver population, end den der er omfattet af indikationen, skal det specificeres.

2.4 Beskrivelse af lægemidlet og dets anvendelsesområde

Lægemidlet skal beskrives præcist og dækkende. Beskrivelsen skal omfatte lægemidlets navn, lægemiddelform, styrke, ATC-kode, godkendt(e) indikation(er) og virkemåde. Det skal tydeligt fremgå, om udgangspunktet for den sundhedsøkonomiske analyse er hele den godkendte indikation eller dele heraf.

Dosering per døgn, doseringshyppighed og forventet behandlingsvarighed skal oplyses, samt eventuel forventet hyppighed af gentagne behandlinger. Der skal redegøres for erfaringer vedrørende compliance, samt hvor lægemidlet vil blive taget (fx hjemme, hos lægen eller på hospitalet).

Lægemidlets anvendelsesområde (indikation) skal beskrives samt den gældende behandling heraf. Det skal oplyses, hvilken plads i behandlingen det nye lægemiddel forventes at få, herunder hvilke lægemidler og andre former for behandling af den pågældende sygdom, der vil blive givet samtidig og hvilke, der vil blive erstattet af det nye lægemiddel.

2.5 Valg af sammenligningsalternativ (komparator)

Omkostninger og sundhedsmæssige effekter ved et lægemiddel skal sammenlignes med det eller de mest aktuelle danske alternativer, hvorved forstås det eller de alternativer, som sandsynligvis bliver helt eller delvist erstattet, hvis det nye lægemiddel tages i brug. Dette vil som hovedregel være den faktiske

eksisterende praksis i sundhedsvæsenet eller den hyppigst brugte behandling. Når der ikke er klarhed over, hvad der er det hyppigst brugte behandlingsalternativ, bør der indgå flere alternativer.

Alternativet kan også være anden behandling end et lægemiddel fx kirurgisk behandling, som det nye lægemiddel erstatter. Kun helt undtagelsesvist er det tilstrækkeligt at sammenligne med ingen behandling.

Hvis det ikke er klart, om det hyppigst brugte alternativ er omkostningseffektivt sammenlignet med andre nuværende behandlinger eller ingen behandling, skal ansøger være særlig kritisk ved valg af komparator.

Dette kan illustreres på følgende måde. Det nye behandlingsalternativ benævnes A, det hyppigst brugte nuværende alternativ er B og øvrige alternativer er C, D og E. Er der tale om en situation, hvor det ikke er afklaret, om B er omkostningseffektivt sammenlignet med C, D og E, ville en sammenligning af A og B være for snæver. Skulle det vise sig, at A er omkostningseffektiv sammenlignet med B, ved vi ikke, om det ville have været tilfældet, hvis C, D eller E havde været komparator. Derfor skal man principielt afklare den indbyrdes omkostningseffektivitet mellem de mulige alternativer. Dette kan imidlertid blive unødvendigt kompliceret, hvorfor anbefalingen er, at man kun medtager hyppigt brugte alternativer, som man har en begrundet formodning om kan være omkostningseffektive. Argumenterne herfor skal fremgå eksplicit.

Hvis det hyppigst brugte alternativ ikke er det, der anbefales i behandlingsvejledningerne (fra lægevidenskabelige selskaber, Medicinrådet, Sundhedsstyrelsen m.fl.), fx fordi det ikke er det mest effektive, skal man også medtage det alternativ, der fremgår af behandlingsvejledningerne.

Undertiden kan alternativerne være udtryk for forskellige behandlingsforløb, der medtager flere elementer, fx forskellige administrationsformer og nødvendige opfølgende kontroller. Det er derfor vigtigt at beskrive, om det nye lægemiddel helt eller delvist erstatter det tidligere behandlingsforløb.

Alternativerne skal være reelle alternativer og ikke fx et gennemsnit af to andre alternativer, som man regner med vil blive fortrængt af det nye alternativ. Hvert alternativ skal indgå éntydigt i analysen.

For lægemidler, som tænkes at blive anden-, tredje- eller fjerdelinje behandling kan det være svært at afgøre, hvilke komparatorer der er relevante. Derfor er det vigtigt med begrundelser og dokumentation for de foretagne valg.

2.6 Dokumentation af sundhedsmæssige effekter

Der skal redegøres for lægemidlets og komparators dokumenterede hovedeffekter (primary outcome) med direkte klinisk relevans inden for indikationsområdet. De anvendte målemetoder og parametre skal beskrives. Lægemidlets bivirkningsprofil skal indgå i beskrivelsen af de sundhedsmæssige effekter. Bivirkningsprofilen kan være af afgørende betydning ved terapivalg og kan påvirke omkostningerne. Dokumentationen skal være baseret på systematisk søgning i relevante databaser (fx Medline, Embase eller Cochrane) og systematisk udvælgelse af studier. De anvendte søgestrengene skal vedlægges analysen sammen med angivelse af benyttede databaser. Inklusion og eksklusion af studier skal være transparent og begrundet.

Data fra randomiserede studier med tilfredsstillende intern og ekstern validitet er det foretrukne dokumentationsgrundlag for sundhedsmæssige effekter. Hvis der foreligger pålidelige data fra praktisk klinisk anvendelse, bør disse inddrages for at belyse den eksterne validitet (se evt. EUnetHTA, 2015). Effekter skal indplaceres i Cochranes evidenshierarki og efter GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) systemets systematik, som er en anerkendt international tilgang til systematisk og transparent vurdering af evidens. Hvis der ikke foreligger data fra randomiserede studier, kan data fx fra matchede studier eller kohortestudier udgøre et alternativ og i nogle tilfælde være et supplement til randomiserede studier.

I det omfang, der bruges modellering, bør primære outcome benyttes. Hvis der kun findes intermediære outcome, fx kolesterolniveau eller blodtryk, skal der redegøres for, hvorledes ændringer i disse påvirker de endelige outcome, fx hjerteinfarkt. Der skal foreligge en dokumenteret årsag-virkning-sammenhæng mellem intermediære og endelige outcome.

Effektdata bør være direkte sammenlignelige. Hvis dette ikke er muligt for det nye lægemiddel og den valgte komparator, kan der bruges indirekte sammenligning ved anvendelse af accepterede og velkendte metoder, fx justeret indirekte sammenligning, metaregression eller mixed treatment comparison (Schöttker et al., 2009, EUnetHTA, 2013). Ikke-justerede sammenligninger vil normalt ikke være tilstrækkeligt. Der skal redegøres for det trufne valg, herunder om de anvendte studier er tilstrækkeligt ensartede.

Udenlandske kliniske data af tilfredsstillende kvalitet vil ofte kunne bruges som udgangspunkt for beregninger i økonomiske analyser. Der skal dog tages stilling til, om dansk klinisk praksis i rimelig grad modsvarer praksis i udlandet, ligesom der også skal tages stilling til patientkarakteristika og komparator. I det omfang der er forskel, kan der inddrages relevante navngivne danske ekspertvurderinger, fx kliniske, samfundsmedicinske eller epidemiologiske. Eventuelle interessekonflikter skal angives.

2.7 Analyseperspektiv og synliggørelse af konsekvenser for forskellige aktører

I standardanalysen skal der anlægges et samfundsøkonomisk perspektiv. Hvis man vedlægger beregning af arbejdsmarkedsmæssige konsekvenser (indirekte omkostninger), skal de fremgå særskilt og ikke indgå i ICER (Incremental Cost-Effectiveness Ratio) beregningerne. Det generelle princip er at inkludere alle direkte relevante sundheds- og omkostningsmæssige konsekvenser, uanset hvem de tilfalder.

Der skal laves beregninger af budget-konsekvenser for forskellige aktører, fx omkostninger for regioner ("kasse-analyse") og for patienter.

2.8 Tidshorisont

Den anvendte tidshorisont for analyserne skal være så lang, at alle vigtige fremtidige forskelle i sundheds- og omkostningsmæssige effekter mellem alternativerne indfanges. Det betyder, at en yderligere forlængelse af tidshorisonten ikke påvirker resultaterne i betydende grad. I det omfang lægemidlet har en effekt på dødelighed, skal der anlægges et levetidsperspektiv. Konsekvensen heraf er, at effekterne ekstrapoleres ud over den periode, der foreligger forsøgsdata fra. Dette berøres i afsnittet om modellering. Ved ekstrapolering skal benyttes almindeligt anerkendte metoder, og dokumentation for metode og resultater skal medsendes.

I følsomhedsanalyserne (jf. afsnit 2.14) skal man vise, hvorledes resultaterne påvirkes af forskellige valg af tidshorisont.

2.9 Analysemetoder

Den anbefalede analysemetode er *Cost-Utility Analyse (CUA)*, omkostninger per QALY) på grund af fordelene ved at bruge kvalitetsjusterede leveår (QALY), jf. afsnit 2.10. Hvis lægemidlet påvirker overlevelse, skal der redegøres særskilt for omkostninger per vundet leveår.

Omkostnings-effekt analyser (CEA) anbefales normalt ikke som eneste analyse. Hvis CEA anvendes, skal der argumenteres for valget.

Omkostnings-minimeringsanalyser kan anvendes, når det med rimelighed kan antages, at sundhedsmæssige effekter og bivirkninger er ens mellem alternativerne i analysen. Det er vigtigt at dokumentere dette grundigt.

Cost-benefit analyse (CBA) anbefales ikke.

2.10. Værdisætning af sundhedseffekter

QALY anbefales som mål for størrelsen af sundhedsgevinster. QALY-instrumentet har følgende fordele:

- Det muliggør sammenligning af effekter på tværs af sygdomme.
- Det inkluderer leveår- og livskvalitetsgevinster i ét og samme mål.
- Det er baseret på relative præferencer for sundhedstilstande.

QALY-gevinster er baseret på individers præferencer for en række sundhedstilstande (ikke sundhedsgevinster) og måles således indirekte. En grundlæggende antagelse er, at individer tillægger en QALY-gevinst samme værdi, uanset hvordan denne er sammensat, om end der er evidens for, at dette ikke altid er tilfældet. QALY-instrumentet har en række erkendte svagheder (Brazier et al., 2007), men anses dog for at være det bedst tilgængelige instrument på grund af ovenfor nævnte fordele.

Forskellige måleinstrumenter kan bruges til at beregne QALY-effekter. Som hovedregel skal der anvendes generiske (ikke patient-specifikke) MAU-instrumenter (Multi-Attribute Utility-Instruments), der inkluderer fysisk tilstand, psykisk tilstand og social funktionsevne. Ofte anvendte måleinstrumenter, der opfylder disse kriterier, er EQ-5D, SF-6D og 15D (listen er ikke udtømmende). Valg af instrument skal begrundes, idet der kan være variation i værdisætningen af sundhedstilstande på tværs af måleinstrumenterne (Brazier et al., 2007). Derfor ses det som en fordel, hvis der anvendes mere end ét instrument. Beregnede præferencevægte skal være baseret på almindeligt anerkendte metoder, fx TTO, DCE eller standard gamble. Hvis der findes danske præferencevægte, skal de som udgangspunkt anvendes. Hvis der i det centrale studie er anvendt et eller flere generiske MAU-instrumenter, skal resultatet fra alle disse samt følsomheden præsenteres. Der bør ikke bruges konvertering af sygdomsspecifikke instrumenter til generiske instrumenter.

Datagrundlaget, herunder søgestrategi og søgeresultater, for QALY-gevinster skal dokumenteres grundigt. Analysen skal baseres på data af højest mulige kvalitet (Brazier et al., 2007). Der skal altid tages højde for usikkerhed i QALY vægtene ved hjælp af følsomhedsanalyser, jf. afsnit 2.14.

2.11 Omkostningsopgørelse

Ibrugtagning af lægemidler medfører typisk en ændring i ressourceforbruget i bl.a. sundhedsvæsenet. For at identificere en sådan ændring, skal det samlede ressourceforbrug - knyttet til de inkluderede lægemidler i analysen - identificeres og værdisættes, før de kan sammenlignes.

Generelt bør beregningerne opfylde en række principper herunder følgende:

- Inkludere alle relevante ressourcer, som er nødvendige for at anvende de pågældende lægemidler.
- Der skal kunne skelnes mellem ressourceforbruget og værdisætningen af dette.
- Reflektere alternative omkostninger på lang sigt.
- Være aktuelle.

2.11.1 Afgrænsning og perspektiv

Som hovedregel bør der anlægges et samfundsperspektiv, jf. afsnit 2.7. Ved afgrænsning af ressourceforbruget medtages ikke overførselsindkomster, fordi disse ikke er samfundsøkonomiske omkostninger men transfereringer. Omkostninger, der knytter sig til længere levetid, afgrænses til de omkostninger, som er direkte knyttet til behandlingen og dens effekter, fx lægemiddel-omkostninger og behandlingsrelaterede indlæggelser mv.

2.11.2 Omkostningsopgørelse

Omkostningerne skal opgøres og præsenteres i to separate elementer, henholdsvis forbrugte mængder fx hospitalsindlæggelser eller medicin og de dertilhørende enhedsomkostninger.

Der skal argumenteres for relevansen og validiteten af de omkostninger, der inkluderes i analysen. Kilden til omkostningsoplysningerne kan være de underliggende kliniske studier, ekspertvurderinger eller en kombination heraf.

Ressourceforbrug og omkostninger for behandling af samme patientgruppe kan variere betydeligt fra land til land. En omkostningsanalyse baseret på en ikke-dansk behandlingspraksis kan derfor have begrænset relevans for danske forhold på grund af forskelle i klinisk praksis, forskelle i sundhedsvæsenets kapacitet og organisering mv. Derfor skal det i analysen diskuteres, i hvilket omfang omkostningsanalysen afviger fra en dansk behandlingspraksis, og når det er relevant, skal udenlandske data erstattes med danske data for at tilpasse analysen til danske forhold.

2.11.3 Værdisætning af omkostninger

Ved værdisætning af ydelser bør enhedsomkostningerne i størst mulig grad afspejle markedspriserne eksklusiv moms.

Det findes imidlertid mange sundhedsydelser (lægebesøg, sygehusbehandling, mv.), hvor der ikke findes egentlige markedspriser, som afspejler betalingsviljen hos forbrugeren og alternativomkostningen ved produktion. Derfor vil man i praksis typisk tage udgangspunkt i brugen af tilgængelige takster eller beregnede gennemsnitsomkostninger ved produktion.

Der findes flere muligheder for proxy-anslag for gennemsnitsomkostninger.

- For sygehusforbrug vil der typisk tages udgangspunkt i relevante DRG og DAGS takster fra Sundhedsdatastyrelsen.
- For forbrug i primærsektoren tages udgangspunkt i overenskomster mellem Danske Regioner og den relevante forhandlingspartner.
- For kommunalt forbrug kan der tages udgangspunkt i data oplyst fra repræsentative kommuner eller på www.tilbudsportalen.dk.
- For lægemidler findes data på www.medicinpriser.dk.

I det omfang brugen af et lægemiddel medfører et behov for kapitalomkostninger, som ikke er indeholdt i ovennævnte takster, fx særlige udgifter til etablering af databaser mv., bør dette belyses og inkluderes i den økonomiske analyse.

I økonomiske analyser, der kræver en høj grad af præcision, vil brugen af proxy-anslag for gennemsnitsomkostninger ofte være for upræcise til at identificere den relevante økonomiske betydning. Som eksempel kan nævnes, hvis brugen af et lægemiddel betyder, at indlæggelser inden for en given diagnosegruppe bliver kortere eller mindre krævende. Her bør analyserne af proxy-anslaget for gennemsnitsomkostninger suppleres med "micro-costing" (Frick, 2009), hvor de enkelte enheder, der udgør en given ydelse, opgøres og værdisættes separat.

I det omfang omkostningsdata er baseret på litteraturanalyse, fx omkostninger for stadier i markovmodeller, jf. afsnit 2.13, skal søgestrategien for litteraturanalysen fremgå.

2.11.4 Tidsforbrug

Tid er en begrænset ressource, hvortil der er knyttet en alternativomkostning. Behandling kræver, at både patienter og pårørende bruger tid på behandling og transport, og et bedre behandlingsresultat kan fx medføre et større arbejdsudbud. I hvilket omfang, man bør inkludere dette ændrede tidsforbrug i sundhedsøkonomiske analyser, er dog stadig omstridt (Drummond et al., 2015).

Der kan argumenteres for, at inddragelsen af værdien af tidsforbruget delvist er inkluderet i outcomemål som fx de kvalitetsjusterede leveår, og at man derfor overestimerer effekten ved at medtage tidsestimatet separat. Der kan også argumenteres for, at inddragelse af produktionsværdien skævvrider prioriteringer i forhold til arbejdsmarkedstilknytning, hvilket er i modstrid med de mål, der er for et offentligt finansieret sundhedsvæsen. Derfor er inklusionen af tidsforbrug i en sundhedsøkonomisk analyse ikke

blot et økonomisk spørgsmål, men også et vigtigt værdispørgsmål. I vurderingen af om tidsforbrug som frigjort produktionsressource bør inkluderes, vejer lighedshensynet tungt. Derfor er vurderingen, at produktivitetstgevinster knyttet til arbejdsmarkedsudbud ikke bør inkluderes i de sundhedsøkonomiske analyser. Modsat vurderes det, at tidsforbruget som en indsatsfaktor i behandling, fx rejsetid og behandlingstid, kan inkluderes for såvel patienter som pårørende, hvis blot dette tidsforbrug prissættes ens for alle patienter. Fastsættelse af tidsomkostningen er dog ikke uproblematisk, og der findes ikke én korrekt værdi. I mangel af bedre estimater, kan der som et øvre estimat for tidsomkostningen tages udgangspunkt i den gennemsnitlige timeløn for en lønmodtager i Danmark efter skat.

2.12 Nutidsværdiberegning og diskontering

For at kunne sammenligne og summere omkostninger, som opstår i forskellige år, skal de årlige omkostningspåvirkninger omregnes til en nutidsværdi. Såfremt tidshorisonten er længere end et år, skal der anvendes en diskonteringsrente svarende til den til enhver tid gældende samfundsøkonomiske diskonteringsrente fra Finansministeriet¹⁾. For at sikre konsistens i nutidsberegningerne, skal der anvendes samme diskonteringsrente for både omkostninger og effekter.

Diskonteringsrenten er en realrente, og dermed skal priserne i omkostningsanalysen ikke justeres yderligere for inflation. Der bør imidlertid i analysen tages hensyn til introduktion af generisk konkurrence, og den påvirkning det kan have på omkostningsudviklingen, hvis modellen har en tidshorisont, hvor enten det nye lægemiddel eller det lægemiddel, der sammenlignes med, sandsynligvis går af patent.

2.13 Modellering

Den sundhedsøkonomiske analyse bør udføres ved hjælp af modellering, hvis den relevante tidshorisont strækker sig ud over tidshorisonten for det kliniske studie. En model kan defineres som en matematisk struktur til at sammenfatte/syntetisere relevant evidens (Briggs et al., 2006). Der vil oftest være brug for at ekstrapolere kliniske resultater til en længere tidshorisont, omregne kliniske resultater til QALY samt inddrage anden evidens for at kunne sammenligne alle relevante alternativer og konsekvenser.

Såfremt virksomheden laver en model, skal en manipulerbar version af selve regnemodellen (i Excel eller anden software) medsendes ansøgningen om tilskud.

Virksomheden skal desuden indlevere et uddybende appendiks/notat, der beskriver modellens opbygning og antagelser. Dette appendiks skal indeholde en redegørelse (skrevet i ikke-teknisk sprog) for modellens opbygning. Dette indebærer som minimum en beskrivelse af:

- beslutningsproblem og formål
- modellens struktur (fx markov-model og sygdomsstadier eller beslutningstræ) og matematiske/statistiske antagelser (fx valg af distributioner for parametre)
- antagelser om patienter og sygdom
- antagelser om behandlingsalternativer og konsekvenser af disse
- evidensgrundlag for estimering af ressourceforbrug, enhedspriser og effekter
- evalueringsmetoder
- validering af modellen og dens resultater samt
- modellens begrænsninger
- dokumentationsgrundlaget for alle parametre, herunder transitionssandsynligheder

Udarbejdelse af model samt afrapportering af arbejdet bør, udover at følge denne danske vejledning, også følge opdaterede, internationale rekommandationer for "best practice" inden for modellering af sundhedsøkonomiske konsekvenser og omkostninger af ny medicinsk teknologi (NICE, 2013 og Caro et al., 2012).

Modellen kan tage udgangspunkt i udenlandske modeller, men skal i så fald tilpasses danske forhold. En god model afspejler nuværende klinisk praksis i Danmark og alle relevante alternativer i Danmark,

ligesom der skal anvendes danske priser/takster for omkostninger og danske præferencebaserede mål for livskvalitet. Det anbefales endvidere, at modellens struktur og parametre er tilpasset/kalibreret efter danske statistikker for fx dødelighed, incidens og behandlingsaktivitet. Som udgangspunkt bør virksamheden foretage en systematisk søgning efter bedste evidens (evidensbaseret metode) for alle parametre i modellen og sikre, at det er en del af ovenstående redegørelse. Fokus er således ikke blot virksomhedens RCT, men den potentielle implementering i det danske sundhedsvæsen.

Som udgangspunkt bør modellen være simpel. Modeller kan være svære at gennemskue, og selv om store modeller har fordel af at inddrage ekstra information, vil manglende gennemsigtighed mindske brugbarheden af modellen og dens beregninger.

2.14 Usikkerhed og følsomhedsanalyse

Den sundhedsøkonomiske analyse skal indeholde alle relevante følsomhedsanalyser, dog forventes normalt som minimum en en- og tovejs følsomhedsanalyse. Endvidere kan resultater suppleres med et usikkerhedsestimat, når det er relevant (95 % CI, SD e.l.).

Følsomhedsanalyse defineres som en systematisk analyse af betydningen af usikkerhed i den økonomiske evaluering. Der vil som regel være usikkerhed om størrelsen af flere parametre. Endvidere kan et ønske om generaliserbarhed imødekommes ved at vise beregninger med flere forskellige omkostninger og effekter, som måske passer bedre til andre afgrænsninger af patientpopulation og kontekst end svarende til RCT'en. Endelig vil der altid være metodiske usikkerheder om opgørelsesmetoderne. Dette gælder for eksempel, hvorvidt de anvendte takster reelt afspejler alternativomkostningen. Andre eksempler er usikkerhed i valget af variable og sammenhænge mellem disse - også kaldet strukturel usikkerhed i en økonomisk evaluering. Uanset årsagerne til usikkerhed er hovedformålet at belyse betydningen af usikkerhed for beslutningstagers handlingsalternativer.

2.14.1 Metoder til følsomhedsanalyse

Virksomheden skal lave alle relevante følsomhedsanalyser, og valget af analyserne samt de indbyggede antagelser skal begrundes. Der bør som udgangspunkt laves envejs følsomhedsanalyser af samtlige parametre i modellen, og den fremsendte regnemodel bør således kunne håndtere dette. Præsentationen af resultaterne fra envejs følsomhedsanalysen bør indeholde et diagram eller en tabeloversigt med følsomhedsanalyser af centrale parametre i modellen.

Flervejs følsomhedsanalyse er et forsøg på at vurdere den samlede betydning af usikkerhed i flere (eller alle) parametre på samme tid. Ved tovejs eller trevejs følsomhedsanalyser ændres henholdsvis to eller tre parameterværdier samtidigt. Denne fremgangsmåde bør benyttes, såfremt to eller tre vigtige parametre er korrelerede. En anden klassisk form for flervejs følsomhedsanalyse er den såkaldte scenarie analyse, som ofte er udformet som en "best case – worst case" følsomhedsanalyse, men andre definitioner af relevante scenarier kan også benyttes. Disse scenarier sammenlignes med base-case. Denne form for flervejs følsomhedsanalyse kan give vigtig information om betydningen af den samlede usikkerhed. Omvendt er svagheden, at man ikke kender sandsynlighederne for, at henholdsvis worst case scenariet og best case scenariet indtræder. Denne problemstilling kan løses gennem probabilistisk følsomhedsanalyse (PSA), hvor den samlede beslutningsusikkerhed belyses. Ved denne form for følsomhedsanalyse kræves det, at de enkelte parameterværdier i modellen er erstattet af en stokastisk funktion, og der anvendes typisk Monte Carlo-simulationsteknik til tilfældigt udtræk af værdier fra de forskellige distributioner. Probabilistisk følsomhedsanalyse kan endvidere anvendes til estimering af konfidensintervaller, scatterplots m.v. samt analyser af værdien af yderligere information.

2.15 Præsentation af metode og resultater

Der skal redegøres for metoder, antagelser, forudsætninger og inkluderede data på en måde, så de enkelte dele af analysen er lette at følge, og der enkelt kan re-analyseres med andre indlagte forudsætninger.

Foruden de samlede resultater af analysen skal resultaterne præsenteres fordelt på forskellige omkostninger (fx lægemiddelomkostninger, sygehusomkostninger, omsorgsomkostninger) og sundhedseffekter (primært QALY og evt. leveår).

3. Referencer

Brazier J, Ratcliffe J, Salomon JA, Tsuchiya A. Measuring and Valuing Health Benefits for Economic Evaluation. Oxford University Press, 2007.

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

Caro JJ, Briggs AH, Siebert U, et al. Modeling good research practices - overview: A report of the ISPOR-SMDM modeling good research practices task force-1. Value Health 2012; 15:796-803.

EUnetHTA. LEVELS OF EVIDENCE - Applicability of evidence for the context of a relative effectiveness assessment. 2015. http://www.euneth-ta.eu/sites/default/files/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/Levels%20of%20Evidence%20-%20Applicability%20of%20evidence%20for%20the%20context%20of%20a%20relative%20effectiveness%20assessment_Amended%20JA1%20Guideline_Final%20Nov%202015.pdf

EunetHTA. COMPARATORS & COMPARISONS: Direct and indirect comparisons. 2013. <http://www.euneth-ta.eu/sites/default/files/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/Direct%20and%20indirect%20comparisons.pdf>

Frick KD. Micro-Costing Quantity Data Collection Methods. Med Care, 47(7 suppl. 1), s 76-81, 2009.

Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes, Fourth Edition. Oxford University Press, 2015.

NICE. Guide to the methods of technology appraisal, 2013. <https://www.nice.org.uk/process/pmg9/chapter/foreword>

Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirect comparison of therapeutic interventions. GMS Health Technol Assess. 2009; 5.

Lægemiddelstyrelsen, den 9. marts 2018

KIM HELLEBERG MADSEN

¹⁾ For tiden 4 procent. Den aktuelle rente findes på www.fm.dk