



Dato 12.04.2016

Camilla Palmhøj

Tlf. 2162 1238

Camilla.palmhøj@rm.dk

Side 1



Høring over opdateret vejledning for udarbejdelse af sundhedsøkonomiske analyser af lægemidler

Hermed fremsendes høringssvar vedr. vejledning for udarbejdelse af sundhedsøkonomiske analyser af lægemidler fra DEFACTUM, Region Midtjylland. Vi takker for muligheden for at kommentere på vejledningen.

Som høringsspart har vi taget afsæt i vores rolle som partner i det Europæiske samarbejde på MTV-området, EUnetHTA. Vi har således udelukkende fokuseret på en vurdering af, hvorvidt vejledningen er i overensstemmelse med de retningslinjer, som er udarbejdet af EUnetHTA. Det skal understreges, at EUnetHTAs vejledning er udarbejdet med henblik på at omfatte alle typer af teknologier og ikke kun lægemidler.

DEFACTUM har i høringssvaret fokuseret på at belyse i hvor høj grad, der er overensstemmelse mellem indholdet i nærværende udkast udarbejdet af Lægemiddelstyrelsen og de europæiske retningslinjer for sundhedsøkonomiske evalueringer udarbejdet af EUnetHTA. I nedenstående høringssvar præsenteres således indledningsvist en oversigt over uddrag af indholdet i henholdsvis EUnetHTA's og Lægemiddelstyrelsens vejledninger.

Under tabellen opsummeres ligheder og forskelle mellem anbefalingerne. Herefter følger generelle kommentarer til udkastet.

Tabel 1: Oversigt over indhold i EUnetHTA's anbefalinger for udarbejdelse af sundhedsøkonomiske analyser og Lægemedelstyrelsens udkast til vejledning for udarbejdelse af sundhedsøkonomiske analyser af lægemidler.

Punkt	Emne	Anbefalinger	
		Methods for health economic evaluations - A guideline based on current practices in Europe, EUnetHTA, 2015	Udkast til vejledning for udarbejdelse af sundhedsøkonomiske analyser af lægemidler, Lægemedelstyrelsen, 2017
1	Type af analyse	Health economic evaluations may be conducted for all types of health care interventions. To enhance the usability of the economic evaluations, it is recommended that results be presented in terms of both a cost-effectiveness analysis (CEA) and a cost-utility analysis (CUA). A costminimization analysis (CMA) is sufficient when it is demonstrated that there is no difference in effect between an intervention and its relevant comparators. If appropriate and adequately justified, a cost-consequence analysis (CCA) may be a useful alternative in cases where CEA and CUA cannot be undertaken.	Den anbefalede analysemetode er <i>cost-utility analyse (CUA)</i> , omkostninger per QALY) på grund af fordelene ved at bruge kvalitetsjusterede leveår (QALY). Hvis lægemidlet påvirker overlevelse, skal der redegøres særskilt for omkostninger per vundet leveår. <i>Omkostnings-effekt analyser (CEA)</i> anbefales normalt ikke som eneste analyse. Hvis CEA anvendes skal der argumenteres for valget. <i>Omkostnings-minimeringsanalyser</i> 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. <i>Cost-benefit analyse (CBA)</i> anbefales ikke.
2	Kilder til information om klinisk effekt	It is recommended that the clinical evidence is collected by a systematic review of the literature. The clinical evidence should be based on the most appropriate sources, which in most cases is considered to be RCT studies. If no RCT studies have been carried out or cannot answer the research question on the intervention under consideration, other sources may be acceptable depending on the type of technology under consideration. The quality of all sources needs to be assessed and reported.	Dokumentationen skal være baseret på søgning i relevante databaser (fx Medline, Embase eller Cochrane). De anvendte søgestrengte 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.
3	Tidshorisont	Time horizon The primary time horizon for the reference case analysis should be sufficiently long to reflect all important relevant differences in costs or outcomes between the technologies being compared. The choice concerning any alternative time horizon for the reference case analysis should be clearly justified and described.	Den anvendte tidshorisont for analyserne skal være så lang, at alle vigtige fremtidige forskelle i sundheds- og omkostningsmæssige effekter mellem alternativerne indfanges. Det betyder for praktiske formål, 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 forelægger forsøgsdata fra.
4	Anvendelse af modeller	The use of decision models is recommended. However, modelling should always be justified and be presented as transparently as possible so that it can be reproduced. The choice of appropriate modelling technique should depend on the research question. When data are extrapolated beyond the duration of the clinical trials informing the economic model, all assumptions need to be clearly presented and analyzed using different scenarios. Providing an electronic version of the model to users could further	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-virkningssammenhæng mellem intermediære og endelige outcome.

		enhance its transparency and usefulness.	
5	Perspektiver	Economic evaluations should at minimum be conducted from a health care perspective. However, several countries require a societal perspective. Presenting the use of resources as related to other sectors of society may increase the usefulness of the analysis to more EUnetHTA partners. Regardless of perspective taken, it is recommended that the use of resources is presented in as detailed a manner as possible. For example, if a societal perspective is used, indirect costs should be presented separately.	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 konsekvenser for forskellige aktører, fx omkostninger for regioner ("kasse-analyse") og for patienter.
6	Omkostninger (værdisætning)	To facilitate adjustments of costs to local settings, it is recommended that the use of resources is clearly presented in natural units, e.g. hospital days or physician visits.	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.
7	Effekt mål (værdisætning)	The primary outcome measure(s) should where appropriate be presented as natural units (including life years) and as QALYs.	QALY anbefales som mål for størrelsen af sundhedsgevinster.
8	Diskontering	Most countries use a discount rate between 3 to 5 percent for both costs and effects. It is recommended that both costs and effects are discounted in the base case analysis with the same rate. Furthermore, sensitivity analyses that explore the effect of varying the discount rate and differential discount rates (that is a lower discount rate for benefits than costs) should be performed; setting both discount rates to zero is also recommended.	For at kunne sammenligne og summere omkostninger, som opstår i forskellige år, skal de årlige omkostningspåvirkninger omregnes til en nutidsværdi. Såfremt tidshorizonten er længere end et år, skal der anvendes en diskonteringsrente svarende til den til enhver tid gældende samfundsøkonomiske diskonteringsrente fra Finansministeriet. 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 tidshorizont, hvor enten det nye lægemiddel eller det lægemiddel, der sammenlignes med, sandsynligvis går af patent.
9	Præsentation af resultater	In a CEA or CUA, results should be presented in terms of absolute and incremental values, separately for both costs and health outcomes, and in terms of incremental costeffectiveness ratios (ICERs).	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).
10	Usikkerhed	Uncertainty should be explored in sensitivity analyses. To meet the preferences of the majority of the countries, deterministic as well as probabilistic sensitivity analysis should be conducted.	Den sundhedsøkonomiske analyse skal indeholde alle relevante følsomhedsanalyser, dog forventes normalt som minimum en en- og tovejs følsomhedsanalyse....

Forskelle og ligheder mellem EUnetHTA's og Lægemiddelstyrelsens anbefalinger for sundhedsøkonomiske analyser

Punkt 1 (type af analyse): Det bemærkes at der synes at være en (mindre) uoverensstemmelse mellem EUnetHTA's anbefalinger for sundhedsøkonomiske analyser og lægemiddelstyrelsens anbefalinger i forhold til valg af analysemetoder. I EUnetHTA's vejledning fremgår det, at en sundhedsøkonomisk analyse bør indeholde **både** en CUA og en CEA mens det i lægemiddelstyrelsens udkast (kun) er CUA der anbefales som analysemetode.

Punkt 2 (Kilder til information om klinisk effekt): I lægemiddelstyrelsen udkast står der i afsnit 2.6, at "*Dokumentationen skal være baseret på søgning i relevante databaser (fx Medline, Embase eller Cochrane).*" Jævnfør EUnetHTA's anbefalinger for sundhedsøkonomiske analyser bør det præciseres, at dokumentationen skal være baseret på en **systematisk** søgning og **systematisk udvælgelse** af studier.

Punkt 6 (omkostninger (værdisætning)): Det vurderes at der er fuld overensstemmelse mellem Lægemiddelstyrelsens udkast og anbefalingerne fra EUnetHTA på dette område.

Punkt 7 (effekt mål (værdisætning)): I lægemiddelstyrelsens udkast afsnit 2.10 (værdisætning af sundhedseffekter) bør det jf. EUnetHTA's vejledning specificeres at effekter (f.eks. leveår) bør præsenteres i naturlige enheder.

Punkt 8 (Diskontering): Der er stort set overensstemmelse mellem Lægemiddelstyrelsens udkast og anbefalingerne fra EUnetHTA vedr. diskontering bortset fra, at det i EUnetHTA's vejledning fremgår, at der bør udarbejdes følsomhedsanalyser, som belyser betydningen af forskellige diskonteringsrater. Dette er ikke nævnt i lægemiddelstyrelsens udkast.

Punkt 9 (præsentation af resultater): Det vurderes at der er overensstemmelse mellem de to vejledninger. Dog kunne det fremgå mere eksplicit i Lægemiddelstyrelsens udkast, at resultaterne skal præsenteres som både absolutte og inkrementelle værdier (separat for omkostninger og kliniske effekter).

Punkt 10 (usikkerhed): Det vurderes at der er overensstemmelse mellem Lægemiddelstyrelsens udkast og EUnetHTA's vejledning omkring krav til anvendelse af følsomhedsanalyser.

Yderligere kommentarer

- I udkastet fra Lægemiddelstyrelsen står der i afsnit 2.6 at "*Hvis der foreligger pålidelige data fra praktisk klinisk anvendelse, bør disse inddrages for at belyse den eksterne validitet.*" Der er meget debat om, hvordan man på bedst mulig vis kan belyse den eksterne validitet og ikke mindst hvordan denne type af data bør vægtes sammenholdt med f.eks. RCT'er. Derfor anbefales af DEFACTUM at dette punkt uddybes eller at der henvises til anden litteratur f.eks. denne vejledning fra EUnetHTA: "LEVELS OF EVIDENCE - Applicability of evidence in the context of a relative effectiveness assessment of pharmaceuticals" (http://www.eunetha.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)

- I lægemiddelstyrelsens udkast står der ligeledes i punkt 2.6 at: *"Effekter skal indplaceres i Cochranes evidenshierarki og efter GRADE-systemets systematik"* For at tydeliggøre skiftet fra det tidligere evidensklassifikationssystem, som mange kender, til GRADE tilgangen foreslås det at ovenstående sætning omformuleres eller uddybes. Forslag til uddybning: *"Kvaliteten af evidensen vurderes ved hjælp af GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation system) som er en anerkendt international tilgang til systematisk og transparent vurdering af evidens. GRADE indfanger og understøtter tidligere initiativer og erstatter det tidligere evidensbaserede medicin (EBM) paradigme, hvor kvaliteten af studier blev klassificeret fra 1-5 baseret på studiedesign og kvalitet. Overordnet set vurderes kvaliteten af evidensen i GRADE systemet for hvert enkelt effektmål på tværs af studier."* Derudover anbefales det, at der henvises til GRADE-gruppens publikationer.
- Nederst på side 6 (ligeledes punkt 2.6.) står der at: *"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, typisk "justeret indirekte sammenligning"*.. Anvendelse af indirekte sammenligninger er kontroversiel og potentielt forbundet med mange faldgruber. Det anbefales derfor at denne del uddybes eller at der henvises til EUnetHTA's vejledning om direkte og indirekte sammenligninger som findes her: <http://www.eunethta.eu/sites/default/files/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/Direct%20and%20indirect%20comparisons.pdf>

Venlig hilsen

Gitte Valentin
Claus Løvschall
Camilla Palmhøj

DEFACTUM