

Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser

Version 2.6

Indhold

1 Baggrund.....	3
1.1 Introduktion til metodehåndbogen	3
1.2 Om Medicinrådet	3
1.3 Medicinrådets enheder.....	4
1.4 Anbefaling vedrørende mulig standardbehandling	5
1.5 Proces for vurdering af nye lægemidler.....	6
1.5.1 12-ugersproces	8
1.5.2 7-ugersproces	8
2 Dialogmøde og foreløbig ansøgning.....	11
2.1 Dialogmødet.....	11
2.2 Den foreløbige ansøgning	11
3 Protokollen	13
3.1 Kliniske spørgsmål og tilhørende PICO	14
3.1.1 Effektmål.....	14
3.1.2 Vægtning af effektmål	15
3.1.3 Mindste klinisk relevante forskelle	15
3.1.4 Bivirkninger og uønskede hændelser som effektmål	16
3.1.5 Livskvalitet som effektmål	16
3.1.6 Brug af surrogatmål	16
3.1.7 Eventuelle øvrige overvejelser.....	17
3.2 Proces for identifikation af effektstudier og søgestrategi	17
4 Den endelige ansøgning	18
4.1 Basisinformation	19
4.2 Resumé af den endelige ansøgning	19
4.3 Identifikation og udvælgelse af litteratur	19
4.4 Oversigt over studiekarakteristika	20
4.5 Oversigt over baselinekarakteristika for patienterne	20
4.6 Klinisk evidens/dataekstraktion.....	20
4.7 Sammenlignende analyse	20
4.8 Referencer.....	22
5 Medicinrådets vurdering af den endelige ansøgning.....	23
6 Medicinrådets kategorisering af lægemidlets værdi.....	24

6.1	Udarbejdelse af en vurderingsrapport.....	24
6.2	Kategorisering af værdi.....	24
6.2.2	Vurdering af relative effektforskelle.....	25
6.2.3	Kategorisering af absolutte effektforskelle	28
6.2.4	Kategorisering af værdi for hvert effektmål	29
6.3	Kategorisering af lægemidlets samlede værdi og evidenskvalitet	30
6.4	Vurdering af evidensens kvalitet	30
6.4.1	De fem domæner til vurdering af evidensens kvalitet	32
6.4.2	Definition af tiltroen til det enkelte effektestimat	33
6.4.3	Vurdering af den samlede evidenskvalitet	34
6.5	Vurderingsrapporten godkendes af Rådet.....	34
6.5.1	Udvidet clock-stop	34
7	Vurderingsrapporten sendes i høring.....	35
8	AMGROS' omkostningsanalyse, forhandling og beslutningsgrundlag	36
9	Medicinrådets anbefaling.....	37
10	Relation til behandlingsvejledninger og lægemiddelrekommandationer.....	38
11	Tilbagetrækning af ansøgning	39
12	Proces for genansøgning	40
13	Offentlighed.....	41
14	Ændringer af metoder og processer.....	42
15	Ændringslog	43
16	Appendiks 1 – Definitionsliste	45
17	Appendiks 2 – Omregning fra OR til RR.....	50
18	Appendiks 3 – Antaget hændelsesrate i komparatorgruppen	51
19	Appendiks 4 – Omregning af konfidensintervaller.....	52
20	Appendiks 5 – Beregning af absolut forskel baseret på RR.....	53
21	Appendiks 6 – Beregning af absolut forskel baseret på HR.....	54
22	Appendiks 7 – Omregning fra effekt udtrykt som SMD til forskel på foretrukket skala	55

1 Baggrund

1.1 Introduktion til metodehåndbogen

Denne metodehåndbog beskriver proces og metode for, hvordan Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og indikationsudvidelser (nye anvendelsesområder for eksisterende lægemidler) kan anbefales som mulig standardbehandling i regionerne.

Metodehåndbogen skal vejlede ansøgende virksomheder, som ønsker nye lægemidler eller indikationsudvidelser vurderet i Medicinrådet og er et arbejdsredskab for Medicinrådet, herunder rådsmedlemmer, fagudvalgsmedlemmer og medarbejdere i Medicinrådets sekretariat. Derudover har den til hensigt at give øvrige interessenter indsigt i Medicinrådets proces og metode.

Håndbogen indeholder bl.a. information om:

- Generiske tidsplaner
- En beskrivelse af protokollen
- En beskrivelse af indholdet i virksomheders ansøgninger
- En beskrivelse af proces og metode for Medicinrådets vurdering af nye lægemidlers og indikationsudvidelsers værdi samt Rådets anbefaling.

Danske Regioner, sekretariatet under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS) og Amgros udarbejdede med input fra Medicinrådets formandskab første udgave af denne håndbog. Forsknings- og konsulenthuset DEFACUM ydede bistand under udarbejdelsen. Ud fra det første års erfaringer har Medicinrådet udarbejdet version 2.0.

1.2 Om Medicinrådet

Danske Regioners bestyrelse vedtog i 2016 at etablere Medicinrådet pr. 1. januar 2017. Medicinrådet afløste Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS) og Koordineringsrådet for ibrugtagning af sygehusmedicin (KRIS).

Medicinrådet er et regionalt samarbejde mellem de fem regioner. Medicinrådet udarbejder uafhængige anbefalinger og vejledninger til regionerne. Medicinrådets kommissorium, forretningsorden mv. kan findes på www.medicinraadet.dk.

Medicinrådet har ifølge kommissoriet bl.a. til formål at:

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

Medicinrådet udarbejder anbefalinger vedrørende:

- Nye sygehusforbeholdte lægemidler og indikationsudvidelser efter metoden, som er beskrevet i denne metodehåndbog.
- Biosimilære lægemidler efter metoden beskrevet i Medicinrådets proces for vurdering af biosimilære lægemidler.
- Flere lægemidler inden for samme terapiområde efter metoden, som er beskrevet i Metodehåndbog for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme terapiområde (dvs. behandlingsvejledninger).

1.3 Medicinrådets enheder

Medicinrådet består af tre enheder: Fagudvalgene, sekretariatet og Rådet. Rollefordelingen mellem de tre enheder er sådan, at:

- *Fagudvalgene* foretager en samlet lægefaglig, lægemiddelfaglig og patientorienteret vurdering af nye lægemidler og indikationsudvidelser og udarbejder udkast til protokol og vurderingsrapporter.
- *Sekretariatet* er overordnet metodeansvarlige og betjener de forskellige fagudvalg samt Rådet.
- *Rådet* godkender protokol og vurderingsrapport og træffer beslutninger om anbefaling af nye lægemidler og indikationsudvidelser som mulig standardbehandling.

Medicinrådets fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg består af eksperter inden for det pågældende sygdomsområde – læger, farmaceuter, patienter m.fl. Fagudvalgene bistår Medicinrådet med lægefaglige, lægemiddelfaglige og patientorienterede vurderinger af nye lægemidler og indikationsudvidelser samt terapiområder og vurderinger vedr. ibrugtagning af biosimilære lægemidler på det specificerede fagområde. De bistår endvidere med input til monitorering af Medicinrådets anbefalinger.

Hvis der ikke allerede findes et fagudvalg på området, nedsætter Medicinrådet et nyt fagudvalg. De enkelte fagudvalgs sammensætning og opgaver er beskrevet i fagudvalgets kommissorium. Fagudvalgene er stående udvalg, som indkaldes efter behov. Fagudvalgsmedlemmer udpeges for en periode på 2 år.

Den generelle sammensætning af et fagudvalg er:

- En formand, indstillet af Lægevidenskabelige Selskaber (LVS) og udpeget af Rådet.
- Regionsudpegede medlemmer.
- Medlemmer udpeget af relevante videnskabelige selskaber, herunder Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi, Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse samt det relevante videnskabelige selskab for det pågældende sygdomsområde.

- En-to patienter/patientrepræsentanter, udpeget af Danske Patienter
- Medlemmer med særlige kompetencer, udpeget af formanden.

Formålet med at inddrage patienter/patientrepræsentanter i fagudvalgene er:

- At patienternes/patientrepræsentanternes viden og erfaringer bidrager til kvaliteten i fagudvalgenes vurderinger af nye lægemidler, indikationsudvidelser og terapiområder.
- At Medicinrådets anbefalinger via inddragelse af patienter/patientrepræsentanter sikrer fokus på og relevans for patienterne.

Patienterne/patientrepræsentanterne bidrager med erfaringsbaseret viden fra deres eget sygdomsforløb og, når muligt, andre patienters erfaringer med sygdommen og de lægemidler, der bruges til at behandle den. Patienter/patientrepræsentanter forventes særligt at bidrage med viden og overvejelser om balancen mellem behandlingseffekt og bivirkninger.

Sekretariatet

Sekretariatet bistår fagudvalget med en projektgruppe, som er projekt- og metodeansvarlige for vurderingen. Sekretariatet varetager kontakten med virksomhederne og faciliterer fagudvalgenes arbejde. Sekretariatet skriver udkast til protokoller, vurderingsrapporter samt anbefalingsrapporter.

Rådet

Rådet beslutter på baggrund af vurderingen af lægemidlets værdi og omkostningsanalysen foretaget af Amgro, hvorvidt nye lægemidler og indikationsudvidelser anbefales til mulig standardbehandling. Rådets sammensætning og planlagte rådsmøder findes på Medicinrådets hjemmeside.

1.4 Anbefaling vedrørende mulig standardbehandling

Virksomheder kan ansøge Medicinrådet om at vurdere nye lægemidler og indikationsudvidelser, der i EMA-processen har nået hhv. dag 150 og dag 56 efter 1. januar 2017. Medicinrådet kan også vurdere lægemidler og indikationsudvidelser på eget initiativ, f.eks. på baggrund af ønsker fra regioner.

Medicinrådet vurderer lægemidler, som indgår eller forventes at indgå i en af disse udleveringsgrupper:

- BEGR: Lægemidler der kun må udleveres til sygehuse.
- AP4BG: Lægemidler der kun må udleveres til sygehuse og kun én gang efter samme recept.
- AP4NB: Lægemidler der kun må udleveres til sygehuse eller efter ordination af udvalgte speciallæger.
- NBS: Lægemidler der kun må udleveres til sygehuse eller efter ordination af speciallæger. Sundhedsstyrelsen fastsætter for hvert enkelt lægemiddel, hvilke speciallæger der må ordinere det.

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

Medicinrådet vurderer nye lægemidler og indikationsudvidelser, uanset om lægemidlet skal behandle en sjælden sygdom, om man forventer en lav omsætning på lægemidlet, om virksamheden forventer, at lægemidlet/indikationsudvidelsen ikke tilføjer yderligere værdi i forhold til gældende standardbehandling, og uanset om Medicinrådet eller RADS har udarbejdet en behandlingsvejledning på terapiområdet.

Når Medicinrådet anbefaler et lægemiddel som mulig standardbehandling, betyder det, at Rådet vurderer, at lægemidlets værdi står i rimeligt forhold til omkostningerne. Implementeringen af anbefalingen er et regionalt anliggende.

Medicinrådets anbefalinger vedrørende nye lægemidler og indikationsudvidelser bygger overordnet på disse fire trin:

- En vurdering og kategorisering af det nye lægemiddels/indikationsudvidelsens værdi for patienterne i forhold til eksisterende standardbehandling.
- En sundhedsøkonomisk vurdering af meromkostningerne pr. patient samt en vurdering af den samlede budgetpåvirkning ved ibrugtagning af lægemidlet.
- En forhandling mellem Amgros og virksomheden om lægemiddelprisen og vilkårene for regionernes indkøb af lægemidlet.
- En anbefaling: På baggrund af lægemidlets værdi og det økonomiske beslutningsgrundlag fra Amgros vurderer Rådet, om omkostningerne ved behandlingen med lægemidlet står i et rimeligt forhold til dets værdi. Dette ligger til grund for en beslutning om, hvorvidt lægemidlet anbefales som mulig standardbehandling.

Vurderingen af et lægemiddels værdi bygger på den videnskabelige og kliniske argumentation for, hvilken effekt og værdi det nye lægemiddel tilbyder i forhold til den eksisterende standardbehandling.

1.5 Proces for vurdering af nye lægemidler

Medicinrådet har to processer for vurdering af nye lægemidler og indikationsudvidelser afhængigt af formodningen om kategori for lægemidlets værdi. De fleste lægemidler vil blive vurderet i den ordinære 12-ugersproces, men lægemidler, der på forhånd vurderes af både ansøgende virksomhed og Medicinrådet til hverken at være bedre eller dårligere end komparator, vil kunne vurderes i en 7-ugersproces.

Processerne forløber overordnet i disse trin:

- Virksomheden henvender sig til Medicinrådet for at afholde et indledende dialogmøde med Medicinrådets sekretariat. Dialogmødet bør finde sted tidligt i processen, dog tidligst ved dag 150 for nye lægemidler og dag 56 for indikationsudvidelser i godkendelsesprocessen i EMA.
- Virksomheden indsender en foreløbig ansøgning.
- Fagudvalget udarbejder udkast til protokol, som godkendes af Rådet. Protokollen sendes til virksomheden.

- Virksomheden indsender en endelig ansøgning, som besvarer protokollen. Den endelige ansøgning kan tidligst indsendes på dagen for EC-markedsføringstilladelse.
- Medicinrådets sekretariat videresender virksomhedens omkostningsanalyse og estimat af budgetkonsekvenser til Amgros. Medicinrådets sekretariat kvalitetsvurderer den kliniske del af den endelige ansøgning og Amgros den sundhedsøkonomiske del. Om nødvendigt indhentes supplerende oplysninger hos virksomheden.
- Medicinrådets sekretariat meddeler virksomheden, hvorvidt ansøgningen kan betragtes som endelig.
- Fagudvalget udarbejder udkast til en vurderingsrapport for kategorisering af det nye lægemiddel/indikationsudvidelsens værdi.
- Fagudvalgets udkast til vurderingsrapport sendes i høring hos virksomheden. Virksomheden skal kun forholde sig til kategoriseringen af lægemidlets værdi.
- Medicinrådet behandler fagudvalgets udkast til vurderingsrapport.
- Vurderingsrapporten offentliggøres og sendes til virksomheden og Amgros.
- Virksomheden indsender høringssvar. Medicinrådet vurderer, om høringssvaret giver anledning til en revurdering af kategoriseringen. Den endelige vurderingsrapport offentliggøres.
- Amgros og virksomheden forhandler.
- Amgros sender sundhedsøkonomisk beslutningsgrundlag til Medicinrådet.
- Medicinrådet træffer beslutning om, hvorvidt det nye lægemiddel/indikationsudvidelsen anbefales som mulig standardbehandling ved at vurdere, om der er et rimeligt forhold mellem lægemidlets værdi og omkostningerne.
- Medicinrådets anbefaling udsendes til regionerne, offentliggøres og sendes til virksomheden.

1.5.1 12-ugersproces

Her ses en overordnet tidsramme for 12-ugersprocessen. Denne er betinget af datoer for rådsmøder, som fremgår af Medicinrådets hjemmeside:

Figur 1. 12-ugersproces



1.5.2 7-ugersproces

7-ugersprocessen imødekommer ønsket om en hurtigere proces for lægemidler, der ikke forventes at være bedre eller dårligere end komparator (den behandling der sammenlignes med). Ansøgende virksomheder kan ansøge om 7-ugersprocessen, når de vurderer, at lægemidlet hverken er bedre eller dårligere end

komparator og kan indplaceres i kategorien 'Ingen dokumenteret merværdi' eller i kategorien 'Samlet værdi kan ikke kategoriseres'.

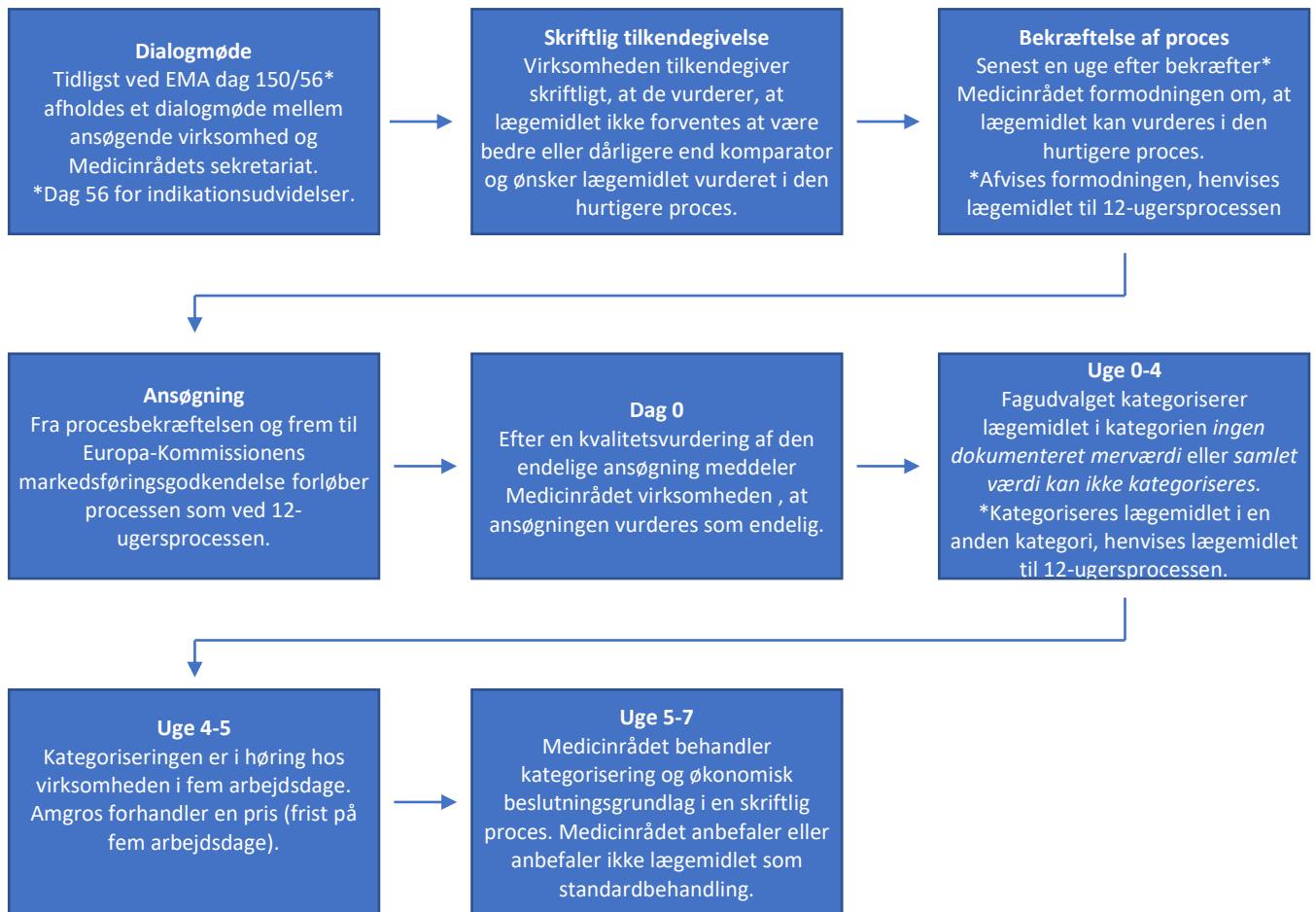
Processen forudsætter, at virksomheden i den indledende dialog tilkendegiver, at deres vurdering er, at lægemidlet ikke forventes at være bedre eller dårligere end komparator. Det er alene virksomhedens ansvar, hvis lægemidlet under processen kategoriseres anderledes og dermed skal indgå i et sædvanligt procesforløb. Formodningen om, at lægemidlet ikke forventes at være bedre eller dårligere end komparator, skal bekræftes af Medicinrådets formandskab og siden af fagudvalget. Den endelige anbefaling formuleres af Rådet.

Fagudvalgets arbejde er identisk med 12-ugersprocessen, hvor der afholdes to fagudvalgsmøder til udarbejdelse af protokol og vurderingsrapport. Processen forkortes primært, fordi proceduren for Medicinrådets godkendelse af kategorisering og endelig anbefaling ændres til en skriftlig proces blandt rådsmedlemmerne, og fordi høringsperioden afkortes. Modellen forudsætter derudover, at virksomheden kan svare på høringen i løbet af fem arbejdsdage. En vurdering af et nyt lægemiddel kan på denne måde foregå i løbet af 7 uger mod de 12 uger, som en sædvanlig proces varer.

Hvis en virksomhed ønsker en vurdering af et lægemiddel på 7 uger, skal følgende tekst fremsendes til Medicinrådet i den indledende dialog:

Den ansøgende virksomhed vurderer, at det nye lægemiddel hverken er bedre eller dårligere end komparator(er) til hele den godkendte indikation og dermed kan indgå i Medicinrådets hurtigere proces på 7 uger. Virksomheden påtager sig ansvaret for, at lægemidlet under processen kan vurderes anderledes og dermed skal indgå i et sædvanligt procesforløb på 12 uger.

Figur 2. 7-ugersproces



2 Dialogmøde og foreløbig ansøgning

2.1 Dialogmødet

Den ansøgende virksomhed kan sætte en vurdering i gang ved at bede om et indledende dialogmøde med sekretariatet. Henvendelsen skal sendes til Medicinrådets sekretariat (medicinraadet@medicinraadet.dk) og indeholde:

- Navn på virksomhed
- Kontaktperson
- Lægemidlets generiske navn
- Forventet indikation
- Virkningsmekanisme
- Forventet tidspunkt for at EMA anbefaler at godkende lægemidlet (positive opinion)
- Forventet tidspunkt for Europa-Kommissionens markedsføringsgodkendelse
- Forventet ansøgningstidspunkt
- Forventet udleveringsgruppe.

Mødet kan tidligst finde sted ved dag 150 i godkendelsesprocessen i EMA, når der er tale om nye lægemidler. For indikationsudvidelser kan mødet tidligst finde sted ved dag 56 i EMAs godkendelsesproces. Hvis virksomheden ønsker at fremsende den endelige ansøgning til Medicinrådet på tidspunktet for Europa-Kommissionens godkendelse, bør dialogmødet finde sted lige omkring tidspunktet for dag 150/56.

På mødet præsenterer virksomheden:

- Lægemidlet, herunder dosering, administrationsform, behandlingsfrekvens/-regime
- Forventet indikation
- Virkningsmekanisme
- Relevante kliniske studier, herunder eventuelle overvejelser om effektmål (inkl. bivirkningsprofil og livskvalitet) og relevant(e) komparator(er) samt subgruppeanalyser
- Overvejelser om indplacering i behandlingen i Danmark.

På baggrund af de datoer virksomheden fremsender forud for dialogmødet, præsenterer sekretariatet en foreløbig projektplan for ansøgningsprocessen frem til endelig anbefaling fra Medicinrådet. Projektplanen er et planlægningsværktøj for begge parter til at koordinere leverancer mellem sekretariatet og virksomheden i løbet af ansøgningsprocessen. Sekretariatet kan desuden orientere om Medicinrådets proces og metode.

2.2 Den foreløbige ansøgning

Den foreløbige ansøgning er virksomhedens officielle tilkendegivelse af, at lægemidlet ønskes vurderet i Medicinrådet. Formålet med den foreløbige ansøgning er, at sekretariatet og fagudvalget får informationer om tidslinjen for lægemidlets godkendelse i EMA samt hvilke data, der forventes at være offentliggjort vedrørende lægemidlet på tidspunktet for Medicinrådets vurdering af lægemidlets værdi.

Sekretariatet og fagudvalget orienterer sig således i den foreløbige ansøgning i forbindelse med planlægning af vurderingsprocessen samt udarbejdelse af protokollen.

Virksomheden bør undlade at beskrive studieresultater i den foreløbige ansøgning.

3 Protokollen

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst for at vurdere lægemidlets værdi. I protokollen defineres den population, komparator(er) og effektmål, som fagudvalget vurderer relevante for vurderingen af det nye lægemiddel eller indikationsudvidelse, og som virksomheden skal præsentere i den endelige ansøgning. Protokollen definerer desuden de metoder, der ønskes anvendt til den komparative analyse. Arbejdet med protokollen igangsættes på baggrund af den foreløbige ansøgning.

Protokollen skal:

- sikre systematik og transparens i vurderingen af lægemidlet
- besvares af virksomheden i den endelige ansøgning
- være et redskab til vurderingen af lægemidlets værdi.

Protokollen indeholder:

- baggrundsinformationer om sygdomsområdet, aktuel behandling af patienter i Danmark samt beskrivelse af det nye lægemiddel
- kliniske spørgsmål med tilhørende udførlige PICO-beskrivelser (se afsnit 3.1)
- en vægtning af alle effektmål ('kritiske', 'vigtige' eller 'mindre vigtige') samt en angivelse af den mindste klinisk relevante absolutte forskel for de effektmål, der vægtes som kritiske og vigtige
- en søgestrategi for identifikation af relevant litteratur
- en beskrivelse af dataanalyse og databehandling.

Protokollen udarbejdes i samarbejde mellem sekretariatet og det relevante fagudvalg. Når sekretariatet og fagudvalget udarbejder protokollen, orienterer de sig i den foreløbige ansøgning og undersøger hvilke studier, der er publiceret for det pågældende lægemiddel. Medicinrådet vurderer i udgangspunktet lægemidlet til hele den population, som markedsføringstilladelsen omfatter, evt. inddelt i subpopulationer, hvis dette er klinisk meningsgivende. Valget af population kan dog afvige fra den indikation, der er godkendt i EMA, afhængig af dansk klinisk praksis. Valget af komparator(er) vil i udgangspunktet afhænge af, hvilken behandling der er standardbehandling i Danmark. Direkte sammenligninger foretrækkes, men det kan blive nødvendigt med en indirekte sammenligning, hvis der er uoverensstemmelse mellem den komparator, som er anvendt i de kliniske studier for lægemidlet, og den komparator som Medicinrådet ønsker at vurdere lægemidlets værdi i forhold til.

Medicinrådets formandskab godkender, efter en reviewproces blandt udvalgte rådsmedlemmer, den endelige protokol. Herefter bliver den godkendte protokol sendt til virksomheden og offentliggjort på Medicinrådets hjemmeside. Virksomheden kan anmode sekretariatet om et møde for at drøfte protokollen.

Fremkommer der nye og væsentlige oplysninger i sagen af betydning for protokollens indhold, kan Medicinrådet tage protokollen op til fornyet behandling. Det samme gælder, hvis der er begået væsentlige

fejl i forbindelse med sagsbehandlingen vedrørende protokollen. Hvis Medicinrådet foretager ændringer i protokollen, vil ansøgende virksomhed få besked.

3.1 Kliniske spørgsmål og tilhørende PICO

For at vurdere lægemidlets værdi skal fagudvalget i protokollen definere de(t) kliniske spørgsmål. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen (populationen), det lægemiddel vi undersøger (interventionen), det eller de lægemidler vi sammenligner med (komparator(er)) og effektmålene (outcomes). Det forkortes PICO (Population, Intervention, Comparison and Outcomes).

Population (patientgruppen): Definition af sygdommen/tilstanden og patientgruppen med relevante karakteristika. Populationerne, som lægemidlets værdi ønskes vurderet for, vil afhænge af den forventede indikation samt nuværende dansk behandlingspraksis for sygdommen/tilstanden.

Intervention (interventionen): Definition af interventionen, det nye lægemiddel. Herunder beskrives, hvordan interventionen anvendes (eksempelvis lægemiddeldosis, doseringsvarighed og -hyppighed, administrationsform, kombinationsbehandling), og det angives specifikt, hvilken anvendelse der inkluderes i vurderingen.

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

Outcome (effekt mål): Definition og vægtning af de effektmål som lægemidlets værdi skal vurderes ud fra inklusive en tilhørende angivelse af den mindste klinisk relevante forskel for hvert effektmål.

3.1.1 Effektmål

Effektmål er de parametre, som lægemidlet ønskes vurderet ud fra. I protokollen defineres de effektmål, Medicinrådet finder relevante for vurderingen af det nye lægemiddel eller indikationsudvidelse. De kan omfatte kliniske hændelser (f.eks. død, sygdomsprogression og slagtilfælde) og andre patientrelevante effektmål (f.eks. symptomer, livskvalitet og funktionsevne). Bivirkninger og livskvalitet skal som udgangspunkt altid indgå som et effektmål i vurderingen.

For hvert effektmål defineres, hvordan effektmålet ønskes opgjort, og hvilket måleværktøj der ønskes anvendt. Findes flere værktøjer (f.eks. i forbindelse med måling af livskvalitet eller responskriterier), angives disse i prioriteret rækkefølge. Derudover defineres for alle effektmål efter hvilken periode, effektmålet ønskes opgjort (f.eks. 24 måneder). Dette er vigtigt, da både effekter og bivirkninger kan variere betydeligt over tid, og derfor kan det have stor betydning, om man vælger at fokusere på effekten efter uger, måneder eller år. Da nye lægemidler ofte er undersøgt i en relativt kort tidsperiode i de kliniske studier, vil det tidsmæssige aspekt ved effektmålene naturligt afhænge af opfølgningstiden i studierne. Medicinrådet gør ikke forsøg på at ekstrapolere effekter ud over opfølgningsperioden i de inkluderede kliniske studier. Det betyder, at vurderingen af værdien af lægemidlet alene er et udtryk for effekt og bivirkninger i opfølgningsperioden.

3.1.2 Vægtning af effektmål

Medicinrådet udvælger og vægter effektmålene. Hvert effektmål vægtes i forhold til betydningen for den vurdering, der skal foretages (kritiske vs. vigtige vs. mindre vigtige), jf. GRADE-metoden (se afsnit 6.4.1). Vægtningen af et effektmål er et udtryk for, i hvor høj grad værdien af det nye lægemiddel er afhængigt af forskelle i netop dette effektmål, når man sammenligner med komparator.

Vægtningen af effektmål vil variere mellem sygdomsområder.

Den endelige ansøgning skal inkludere og beskrive resultater for alle kritiske og vigtige effektmål, og disse skal danne grundlag for kategoriseringen. Derimod skal resultater for mindre vigtige effektmål ikke beskrives og vil ikke danne grundlag for kategoriseringen.

De kritiske og vigtige effektmål inddeles desuden i en af følgende tre effektmålsgrupper:

- Dødelighed/overlevelse
- Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger
- Ikkealvorlige symptomer og bivirkninger.

Gruppen, hvor det enkelte effektmål hører til, har betydning for kategoriseringen i forbindelse med vurderingen af det nye lægemiddel eller indikation (se afsnit 6.2.2).

3.1.3 Mindste klinisk relevante forskelle

For hvert kritisk og vigtigt effektmål angives en mindste klinisk relevant forskel, som sammen med væsentlighedskriterierne danner et forhåndsdefineret grundlag for vurderingen af lægemidlets værdi.

Den mindste klinisk relevante forskel er udtryk for den absolutte forskel i effekt, som vurderes at have en klinisk betydning for patienten, og i klinisk praksis er afgørende for, om det nye lægemiddel vil være at foretrække frem for komparator. Fastlæggelsen af, hvad der er klinisk relevante forskelle, baseres så vidt muligt på evidens og ellers på en vurdering i fagudvalget. Forhåndsdefinitionen af klinisk relevante forskelle er vigtig for at undgå ad hoc-vurderinger, når den tilgængelige evidens for det pågældende lægemiddel skal vurderes. I fastlæggelsen af mindste klinisk relevante forskelle bør fagudvalget derfor undgå at tage udgangspunkt i effektestimater fra studier, som lægemidlet skal vurderes ud fra. For enkelte terapiområder og effektmål findes validerede samlinger af 'klinisk relevante forskelle', der bygger på evidens fra spørgeskemaundersøgelser i patientgruppen.

Den mindste klinisk relevante forskel skal tage udgangspunkt i niveauet for behandlingseffekten for gældende standardbehandling i Danmark og patientpopulationens størrelse. Idet den kvantitative vurdering tager udgangspunkt i både punktestimater og konfidensintervaller, skal mindste klinisk relevante forskel fastsættes under hensyn til dette. Det er vigtigt at vurdere tid som parameter i forbindelse med fastsættelse af mindste klinisk relevante forskel (en relevant forskel efter 3 måneders opfølgning vil være forskellig fra en relevant forskel efter 2 års opfølgning).

Beregninger af konfidensintervaller for forskelle i median overlevelse er ikke veldefinerede. For dette (og lignende) mål på effekt skal den mindste kliniske relevante forskel derfor ikke tage hensyn til usikkerhed om konfidensinterval knyttet til punkttestimatet. Median overlevelse kan derfor ikke kategoriseres i henhold til metoderne for fastsættelsen af kategoriseringen af lægemidlets værdi.

For effektmål, hvor flere forskellige måleinstrumenter/skalaer accepteres, defineres som minimum den mindste klinisk relevante forskel for det foretrukne måleinstrument.

For dikotome effektmål (f.eks. dødsfald) vil den klinisk relevante forskel ofte være udtrykt som en reduktion i risiko. For kontinuerte effektmål (f.eks. sværhedsgrader af smerter) vil den klinisk relevante forskel ofte være udtrykt på én af to måder: enten som en gennemsnitlig forskel for den samlede patientgruppe eller som andelen af patienter der opnår en effekt, som er større eller lig med den mindste klinisk relevante forskel.

3.1.4 Bivirkninger og uønskede hændelser som effektmål

Valget af effektmål inden for bivirkninger afhænger af det konkrete lægemiddel og den sygdom, det skal vurderes til. Bivirkninger kan bl.a. vurderes ud fra hyppighed, håndterbarhed, reversibilitet og alvorlighed.

Relevante effektmål relateret til bivirkninger kan f.eks. være forskel i andelen eller antallet af patienter, der oplever specifikke bivirkninger eller bivirkninger generelt, eller antal patienter som udgår af studiet pga. bivirkninger.

I kliniske studier skelnes mellem effektmålene 'uønskede hændelser' og 'bivirkninger' på følgende måde:

- Uønsket hændelse (adverse event (AE)): Uønskede hændelser inkluderer enhver hændelse, som opstår hos en patient eller en forsøgsperson i et klinisk forsøg, uden at der nødvendigvis er en sammenhæng mellem behandling med lægemidlet og hændelsen.
- Bivirkning (adverse reaction (AR)): Bivirkninger er uønskede hændelser (AE'er), som i studiet vurderes at være forårsaget af behandlingen med lægemidlet.

3.1.5 Livskvalitet som effektmål

Medicinrådet ønsker som udgangspunkt, at livskvalitet indgår som effektmål i enhver vurdering af nye lægemidlers/indikationsudvidelsers værdi. Livskvalitet kan belyses med data fra både generiske og sygdomsspecifikke måleredskaber.

3.1.6 Brug af surrogatmål

Det er kun relevant at bruge surrogatmål (et effektmål der fungerer som erstatning for et andet), når der mangler data for klinisk relevante effektmål. Sammenhængen mellem surrogatmålet og det kliniske effektmål, det erstatter, skal så vidt muligt beskrives. Det vil sige, at man på baggrund af epidemiologisk, patofysiologisk, terapeutisk eller anden videnskabelig evidens kan forvente, at surrogatmålet forudsiger klinisk relevante effekter. Biomarkører (det vil sige biologiske stoffer, som kan måles i bl.a. blod, væv, urin, herunder gener, proteinstoffer og enzymer) er hyppigt anvendte surrogatmål. Dog kan deres nøjagtighed variere meget, hvorfor validiteten vil blive vurderet fra sygdomsområde til sygdomsområde.

3.1.7 Eventuelle øvrige overvejelser

I tilfælde, hvor fagudvalget i protokolstadiet har særlige overvejelser, som kan have betydning for vurderingen af lægemidlet, skal dette være velargumenteret og tydeligt beskrevet. Øvrige overvejelser er klinisk relevante forhold, som ønskes belyst i vurderingen, men som ikke kan opgøres som effektmål på en hensigtsmæssig måde.

3.2 Proces for identifikation af effektstudier og søgestrategi

På baggrund af den foreløbige ansøgning undersøger Medicinrådets sekretariat, om der findes et eller flere studier, hvor lægemidlet er sammenlignet direkte med de(n) relevante komparator(er). Hvis der foreligger direkte sammenlignende studie(r), skal relevansen af de(t) identificerede studie(r) vurderes i forhold til de(t) kliniske spørgsmål og de udvalgte effektmål. Hvis studiet/-erne vurderes som relevant(e) og kan anvendes til direkte sammenligning af samtlige definerede effektmål, anmodes virksomheden ikke om at søge efter yderligere studier.

Er dette ikke tilfældet, vil Medicinrådets sekretariat udarbejde søgestrengene (kombination af søgetermer), som skal anvendes af virksomheden i databaserne MEDLINE (via PubMed) og CENTRAL (via Cochrane Library).

Søgestrengene vil inkludere det generiske navn og handelsnavnet for både lægemidlet og dets komparator(er), som kombineres med termer for indikationen. Indikationen vil være så specifik som mulig, dog således at risikoen for ikke at identificere relevante studier minimeres. Både indekseret (f.eks. Medical Subject Headings og Supplementary Concepts) og fritekstsøgning indeholdende alternative stavemåder og navne vil blive anvendt.

Hvis en direkte sammenligning ikke er mulig, skal virksomheden i denne proces foretage søgning efter studier, som kan anvendes i en indirekte sammenligning af lægemidlets effekt med effekten for komparator(er). Dette betyder, at der både søges efter primærstudier af lægemidlets effekt og efter primærstudier af effekten af komparator(er).

4 Den endelige ansøgning

En definitionsliste over de statistiske begreber, som anvendes i dette og de efterfølgende kapitler, findes i appendiks 1.

Når Europa-Kommissionen har givet markedsføringstilladelse til det nye lægemiddel eller indikationsudvidelsen, kan den ansøgende virksomhed indsende den endelige ansøgning til Medicinrådet.

En endelig ansøgning til Medicinrådet indeholder et udfyldt ansøgningskema, som hentes på Medicinrådets hjemmeside. I ansøgningskemaet står beskrevet, hvordan skemaet skal udfyldes. Den endelige ansøgning fremsendes til Medicinrådets hovedpostkasse (medicinraadet@medicinraadet.dk).

Ansøgning til Medicinrådet og Amgros foregår samtidig i en fælles proces. Medicinrådet videregiver virksomhedens omkostningsanalyse af det nye lægemiddel til Amgros (jf. Amgros' metodevejledning for omkostningsanalyser af nye lægemidler og indikationer i hospitalssektoren) sammen med basisinformation om virksomheden fra ansøgningskemaet.

I ansøgningskemaet skal virksomheden udfylde oplysninger om:

- Basisinformation (informationen er til både Medicinrådet og Amgros)
- Virksomhedens resumé af den endelige ansøgning
- Virksomhedens identifikation og udvælgelse af effektstudier, herunder beskrivelse af inklusion og eksklusionskriterier for udvælgelse af inkluderede studier
- Studiekarakteristika for de inkluderede studier i henhold til skabelontabel i bilag
- Baselinekarakteristika
- Den kliniske evidens for besvarelse af de(t) kliniske spørgsmål/dataekstraktion
- Komparative analyser for effektmål pr. studie samt pr. kliniske spørgsmål/PICO i henhold til skabelontabeller i bilag
- Referencer.

Den faste struktur i skemaet skal følges af virksomheden.

Den endelige ansøgning skal give overblik over datagrundlaget for hvert effektmål/PICO-spørgsmål, herunder oplysning om hvor data på de enkelte effektmål stammer fra, begrundelse for eventuelle afvigelser fra EPAR samt beskrivelse af, hvilke analysemetoder der er blevet anvendt til hvilke effektmål. Som udgangspunkt accepteres afvigelser fra protokollen ikke.

En god endelig ansøgning til Medicinrådet er selvforklarende, indeholder informationer i tråd med protokollen, hvor alle trin er gennemsigtige, og alle analyser vil kunne genskabes af Medicinrådet.

Nedenfor gennemgås de enkelte dele af ansøgningskemaet.

4.1 Basisinformation

Her udfylder virksomheden den efterspurgte information i ansøgningsskemaet.

4.2 Resumé af den endelige ansøgning

Resuméet beskriver kortfattet resultaterne i den endelige ansøgning. Såfremt der er afvigelser fra protokollen, bedes de angivet her.

4.3 Identifikation og udvælgelse af litteratur

Virksomheden søger og udvælger litteratur som beskrevet i søgestrategien i protokollen.

De anvendte søgetermer, og hvordan de er blevet kombineret, dokumenteres af virksomheden separat for hver af de to databaser.

Herudover skal virksomheden altid konsultere European public assessment reports (EPAR), udarbejdet af European Medicines Agency (EMA), for både det nye lægemiddel og dets komparator(er). Det er for at sikre, at der ikke er uoverensstemmelse mellem EPAR og de identificerede, publicerede data. EMAs vurdering kan i nogle tilfælde bidrage med vigtig information om særligt bivirkningsprofilen for de involverede lægemidler. Virksomheden skal argumentere for valg af data, hvis der er uoverensstemmelser mellem publicerede data og EPAR.

De referencer, der identificeres ved databasesøgningerne, skal screenes for overensstemmelse med de i protokollen definerede kliniske spørgsmål (PICO) samt kriterier for studie- og publikationstype(r). Medicinrådet foretrækker at anvende lodtrækningsforsøg (randomiserede, kontrollerede forsøg) i vurderingen, men kan i tilfælde hvor det er relevant inddrage andre studiedesign. For eksempel i tilfælde hvor EMAs godkendelse af det nye lægemiddel/den nye indikation er baseret på andre studietyper.

Vurderingen af lægemidlets værdi baseres på data fra artikler publiceret i videnskabelige, peer review'ede tidsskrifter og data, som fremgår af EPAR'en. Upublicerede data og data-on-file medtages som udgangspunkt ikke i vurderingen. Konferenceabstracts medtages ikke i vurderingen. Al data, der ligger til grund for vurderingen, vil blive offentliggjort.

Ved screening af referencer ekskluderes først på titel- og abstractniveau, dernæst ved gennelæsning af fuldtekstartikler. Artikler, der ekskluderes ved fuldtekstlæsning, skal fremgå af en eksklusionsliste, hvor eksklusionen begrundes kort. Den samlede udvælgelsesproces skal afrapporteres ved brug af et flowdiagram som beskrevet i PRISMA-Statement (<http://prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram.aspx>).

Ved usikkerheder om, hvorvidt en reference på titel- og abstractniveau lever op til inklusions- og eksklusionskriterierne, skal der anvendes et forsigtighedsprincip til fordel for referencen, hvorved fuldtekstartiklen skal vurderes.

4.4 Oversigt over studiekarakteristika

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

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

4.5 Oversigt over baselinekarakteristika for patienterne

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

- Alder
- Performancestatus
- Tidligere behandling
- Kønsfordeling
- Organfunktion.

4.6 Klinisk evidens/dataekstraktion

Dataekstraktion vil sige, at man henter relevant information ud af studier. Hvad, der er relevant information, er defineret af PICO for de(t) kliniske spørgsmål i protokollen (se afsnit 3.1). Ansøgningsskemaet skal udfyldes, så det er i overensstemmelse med de kliniske spørgsmål i protokollen. Virksomheden skal indføre de ekstraherede data i det endelige ansøgningsskema. Hvis der mangler data på et eller flere effektmål, skal virksomheden angive årsagen hertil i ansøgningsskemaet. Det skal fremgå tydeligt, hvor de ekstraherede data stammer fra med reference til det kliniske studie eller EPAR.

4.7 Sammenlignende analyse

Virksomheden skal i den endelige ansøgning præsentere en sammenlignende analyse mellem det nye lægemiddel og komparator på alle effektmål, hvor det kan lade sig gøre.

Afhængigt af det tilgængelige datagrundlag forventes forskellige sammenlignende analyser. Herunder følger en kortfattet beskrivelse af de forventede analyser i forskellige situationer.

Hvis der er et eller flere studier, som direkte sammenligner det nye lægemiddel med den valgte komparator, danner disse grundlag for at vurdere den kliniske merværdi. Når der er flere studier med data for samme effektmål, og de metodiske forudsætninger i øvrigt er opfyldt, skal virksomheden udarbejde en metaanalyse.

Virksomheden skal angive resultaterne af de sammenlignende analyser for dikotome effektmål i både absolutte og relative værdier (relativ risiko (RR), hazard ratio (HR) eller odds ratio (OR)). For kontinuerte effektmål angives resultater i absolutte værdier (mean difference (MD) eller standardized mean difference (SMD)).

Medicinrådet foretrækker, at relative effektmål rapporteres med RR eller HR. Hvis de anvendte statistiske metoder i de inkluderede studier resulterer i en OR, skal virksomheden gennemføre eventuelle metaanalyser baseret på OR. I ansøgningen skal det metaanalytiske estimat på OR efterfølgende transformeres til RR (i henhold til metode angivet i appendiks 2) under antagelse om en passende hændelsesrate i komparatorgruppen (jf. appendiks 3). Dette skyldes, at væsentlighedskriterierne er udviklet for RR og HR, og at OR har andre egenskaber end disse. Den beregnede RR vil danne grundlag for den foreløbige kategorisering for effektmålet.

For hvert effektmål og studie skal virksomheden angive analysepopulation (f.eks. intention-to-treat (ITT), per-protocol) samt den anvendte analysemetode. Resultater for ITT-populationen ønskes altid angivet. Hvis ekstraherede data afviger fra de forhåndsdefinerede PICO-beskrivelser, specielt i forhold til præspecificeret population og effektmål, angives en argumentation herfor i ansøgningen.

Medicinrådet lægger 95 % konfidensintervaller til grund for vurderingerne. Konfidensintervaller, der er baseret på andre signifikansniveauer end 95 %, skal virksomheden derfor omregne til 95 %-konfidensintervaller, hvor dette er statistisk muligt (det gælder for konfidensintervaller, hvor øvre og nedre grænse baseres på standard error (SE) gange en konstant faktor). I de tilfælde, hvor konfidensintervaller ikke kan omregnes (f.eks. ved statistiske analyser baseret på bootstrapping eller bayesianske metoder), vil det rapporterede konfidensinterval blive anvendt i den foreløbige kategorisering. For en nærmere beskrivelse af omregning henvises til appendiks 4.

For dikotome effektmål skal eventuelle metaanalyser fortrinsvis gennemføres for de relative forskelle (HR eller RR). Den absolutte forskel skal derefter beregnes baseret på den estimerede relative forskel og en antaget hændelsesrate, svarende til niveauet i den danske patientpopulation, for det pågældende effektmål i komparatorgruppen. Den antagne hændelsesrate bør så vidt muligt, afspejle behandlingseffekten i Danmark ved behandling med komparator (jf. appendiks 3). For en nærmere beskrivelse af beregning af absolutte effekter baseret på de estimerede relative effekter henvises til appendiks 5.

For dikotome effektmål, hvor tid til den relevante hændelse indtræffer vil være af betydning (f.eks. mortalitet eller progressionsfri overlevelse), skal statistiske analyser, pr. studie, gennemføres med metoder, som tager højde for censurering, eksempelvis Kaplan-Meier-estimatoren eller Cox regression, såfremt de tilgængelige data muliggør dette. For disse effektmål vil den relative forskel blive beskrevet ved hjælp af en hazard ratio (HR). Baseret på antagelser om den mediane overlevelse og overlevelsesserater ved givne tidspunkter (f.eks. 12 eller 24 måneder) for komparatorgruppen beregnes den absolutte forskel mellem intervention og komparator med udgangspunkt i den estimerede HR (jf. appendiks 6). Hvis den tilgængelige evidens er begrænset til ét studie, er det tilstrækkeligt at rapportere estimeret HR samt median overlevelse og overlevelsesserater baseret på Kaplan-Meier-estimatoren.

For kontinuerte effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, skal metaanalyser baseres på standardized mean difference (SMD). Den estimerede SMD skal omregnes til den fortrukne skala for effektmålet. Denne omregning er nærmere beskrevet i appendiks 7.

I de tilfælde, hvor der i studiet er gennemført prædefinerede justerede analyser for et effektmål, ønskes resultater fra både justerede og ujusterede analyser præsenteret i den endelige ansøgning. Hvis en justeret analyse i et studie er baseret på eventuelle stratificeringsvariable, prædefinerede prognostiske faktorer og/eller baselineværdi for det aktuelle effektmål, skal resultatet fra denne analyse bruges i forbindelse med vurderingen af lægemidlets værdi. Hvis resultater fra justerede analyser fra et eller flere studier indgår i en metaanalyse, bør der gennemføres en sensitivitsanalyse, baseret udelukkende på resultater fra ujusterede analyser (hvis disse er tilgængelige).

Hvis Medicinrådet har valgt en anden komparator end den, virksomheden har foretaget direkte sammenlignende studier overfor, skal virksomheden søge efter studier, der beskriver komparators effekt og bivirkninger i de(n) relevante patientgruppe(r) (jf. PICO). På baggrund af disse data skal virksomheden udarbejde en indirekte sammenlignende analyse. Valget af metode (f.eks. justeret indirekte sammenligning, Buchers metode eller netværksmetaanalyse) afhænger af det datamateriale, som er til rådighed. Sekretariatet skal have mulighed for at kvalitetsvurdere alle sammenlignende analyser. Det er derfor vigtigt, at den endelige ansøgning beskriver den statistiske fremgangsmåde i forbindelse med analysen.

Data fra observationelle studier skal ikke kombineres med data fra randomiserede og ikke-randomiserede studier ved hjælp af metanalyser, herunder netværksmetaanalyser. Hvis det ikke er muligt at udarbejde metaanalyser, skal data syntetiseres narrativt og præsenteres i tabeller. Valget af analysemetode begrundes, og specifikke valg truffet i forhold til metoden skal fremgå tydeligt af den endelige ansøgning.

4.8 Referencer

Komplet referenceliste i Vancouver-referencestil.

5 Medicinrådets vurdering af den endelige ansøgning

Efter modtagelse af ansøgningsmaterialet videresender Medicinrådet den økonomiske del af ansøgningen til Amgros, som kvalitetssikrer den del. Samtidig foretager sekretariatet en kvalitetsvurdering af den kliniske del af ansøgningen. Her vurderer sekretariatet, om ansøgningen indeholder data og information, som er beskrevet i protokollen, og som er en forudsætning for, at Medicinrådet kan foretage vurderingen af lægemidlets værdi. Hvis Medicinrådet vurderer, at ansøgningen er mangelfuld, anmodes virksomheden om at udarbejde en tilrettet ansøgning. I så fald vil sekretariatet give en konkret tilbagemelding på de punkter, virksomheden skal adressere, for at den tilrettede ansøgning kan accepteres af Medicinrådet, og dermed betragtes som endelig.

Når den kliniske og den økonomiske del af ansøgningen vurderes at være fyldestgørende, meddeles dette til den ansøgende virksomhed, og vurderingsprocessen fortsætter. Dag 0 er den dato, hvor Medicinrådet modtog ansøgningsmateriale, der efter en kvalitetssikring blev vurderet at være fyldestgørende. Dag 0 kan tidligst være den dato, hvor lægemidlet har opnået Europakommissionens markedsføringstilladelse, også selvom ansøgningsmateriale sendes forud for denne. Datoen for dag 0 offentliggøres på Medicinrådets hjemmeside. Efter dag 0 kan Medicinrådet og Amgros løbende henvende sig til virksomheden for supplerende oplysninger.

5.1 Clock-stop

I tilfælde hvor Medicinrådet eller Amgros efter kvalitetssikring af den endelige ansøgning opdager yderligere fejl eller mangler af en sådan karakter, at det medfører en forsinkelse i vurderingsprocessen, kan Medicinrådet sætte processen på pause, et såkaldt "clock-stop". Medicinrådet kan også gøre brug af udvidet clock-stop, jf. afsnit 6.5.1.

6 Medicinrådets kategorisering af lægemidlets værdi

6.1 Udarbejdelse af en vurderingsrapport

På baggrund af virksomhedens endelige ansøgning udarbejder sekretariatet og fagudvalget et udkast til en vurderingsrapport, som indeholder en kategorisering af lægemidlets/indikationsudvidelsens samlede værdi og en kvalitetsvurdering af den evidens, der ligger til grund for vurderingen.

6.2 Kategorisering af værdi

Medicinrådet kategoriserer lægemidlets/indikationsudvidelsens værdi i en af følgende kategorier:

- **Stor merværdi:** Der er påvist en stor forbedring i effektforhold i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis markant forbedret overlevelse, markant reduktion i forekomsten af alvorlige symptomer og/eller alvorlige bivirkninger.
- **Moderat merværdi:** Der er påvist en moderat forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis moderat forbedret overlevelse, moderat reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Lille merværdi:** Der er påvist en lille forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis en dokumenteret forbedret overlevelse, en reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Merværdi af ukendt størrelse:** Der er påvist en forbedring i forhold til gældende standardbehandling, men størrelsen af forbedring kan ikke bestemmes. Lægemidlets merværdi er som minimum lille, men kunne også være moderat eller stor.
- **Ingen dokumenteret merværdi:** Der er ikke påvist en merværdi i forhold til gældende standardbehandling. Omvendt tyder den tilgængelige evidens heller ikke på, at der er en negativ værdi.
- **Negativ værdi:** Der er påvist en negativ værdi i forhold til gældende standardbehandling.
- **Samlet værdi kan ikke kategoriseres:** På grund af usikkerheder omkring effektforhold, er det ikke muligt at kategorisere lægemidlets samlede værdi.

Kategoriseringen bygger på disse overordnede elementer:

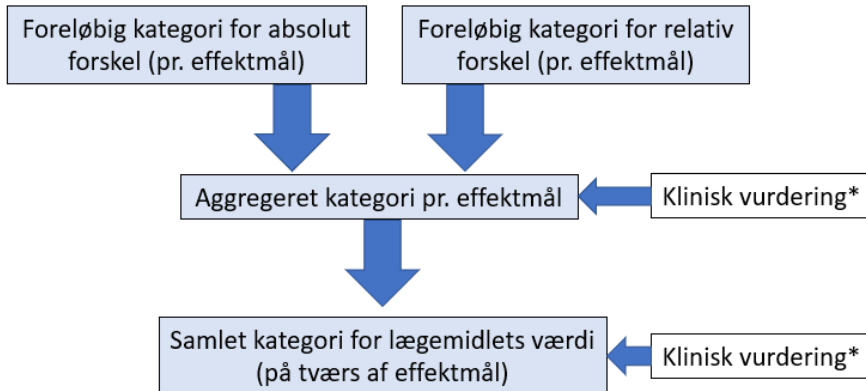
- Vægtningen af effektmål (kritiske og vigtige)
- Vurderingen af lægemidlets relative effekt sammenholdt med væsentlighedskriterierne
- Vurderingen af lægemidlets absolutte effekt sammenholdt med de i protokollen definerede mindste klinisk relevante forskelle
- Kliniske overvejelser, herunder patientrelaterede overvejelser.

Både den relative og absolutte effekt indgår herved i kategoriseringen af et lægemiddel. Dette foregår i en trinsvins proces i følgende rækkefølge:

- Fagudvalget kategoriserer først den relative og den absolutte forskel (se foreløbig værdi, jf. figur 3). Den relative forskel kategoriseres på baggrund af væsentlighedskriterierne. Den absolutte forskel kategoriseres ved at sammenholde denne med de præspecificerede mindste klinisk relevante forskelle. Her er der tale om en ren kvantitativ vurdering.
- Fagudvalget fastlægger kategorien for hvert effektmål (se aggregeret værdi, jf. figur 3) ved at sammenholde disse kategorier. Her kan fagudvalget inddrage deres kliniske indsigter.
- Når den samlede kategori for lægemidlets værdi skal fastlægges, sammenvejes alle effektmål. Effektmålenes kategorier kombineres med effektmålenes vægt og eventuelle kliniske overvejelser inddrages (jf. afsnit 6.6). Den samlede kategorisering af lægemidlets værdi er således delvis en kvantitativ og delvis en kvalitativ proces, hvor der foretages en klinisk vurdering af det foreliggende datagrundlag.

Procesfiguren nedenfor illustrerer, hvordan kategoriseringen både er en kvalitativ og en kvantitativ proces, og i de følgende afsnit beskrives de enkelte trin i kategoriseringen mere detaljeret.

Figur 3. Illustration af processen i en vurdering af et lægemiddels værdi



* Ved klinisk vurdering forstås en lægefaglig, lægemiddelfaglig og patientorienteret vurdering

6.2.2 Vurdering af relative effektforskelle

Fagudvalget tager afsæt i punkttestimat og konfidensinterval i den sammenlignende analyse, når de skal vurdere den relative effektforskel mellem det nye lægemiddel og gældende standardbehandling pr. effektmål. Hvis grænserne for konfidensintervallet på punkttestimatet opfylder væsentlighedskriteriet, indplaceres effekten for dette effektmål i en foreløbig kategori på baggrund af væsentlighedskriterierne (se tabel 1).

Alle dikotome effektmål er i protokollen blevet placeret i en af følgende tre effektmålsgrupper:

- Dødelighed
- Livskvalitet samt alvorlige symptomer og bivirkninger
- Ikkealvorlige symptomer og bivirkninger.

For positive effektmål (hvor der ønskes en stigning i hændelsesraten) sker indplacering i effektmålsgrupper baseret på det komplementære effektmål (den modsatte hændelse af den hændelse, man er interesseret i).

Væsentlighedskriterier for kategorisering af værdi for negative effektmål

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

Tabel 1 viser væsentlighedskriterier for kategorierne pr. effektmålsgruppe for negative effektmål, det vil sige, hvor der ønskes et fald i hændelsesraten (en risikoreduktion). Disse kriterier efterlader en restgruppe, som ikke kan tildeles en foreløbig kategori, og hvor en klinisk vurdering er nødvendigt i forhold til at udelukke en eventuel negativ værdi (jf. afsnit 6.6).

Af tabel 1 fremgår det, at kravene til moderat og stor merværdi er lavere for dødelighed end for alvorlige bivirkninger og symptomer. Enhver statistisk signifikant reduktion i dødelighed eller alvorlige symptomer og bivirkninger vil dog som minimum føre til en foreløbig lille merværdi. Dette afspejles i, at den øvre grænse for konfidensintervallet ikke må overskride 1,00. For alvorlige symptomer og bivirkninger gælder, at den absolutte risiko skal være > 5 % ved mindst én af de sammenlignede behandlinger, for at forskellen kan føre til stor merværdi som foreløbig kategori. Hermed sikres, at hændelsen er relevant på populationsniveau.

Tabel 1: Væsentlighedskriterier og foreløbig kategori for negative effektmål

		Væsentlighedskriterier pr. effektmålsgruppe		
		Dødelighed	Livskvalitet samt alvorlige symptomer og bivirkninger	Ikkealvorlige symptomer og bivirkninger
Foreløbig kategori	Stor merværdi	UL < 0,85	UL < 0,75 og risiko ≥ 5 % ^a	Ikke muligt
	Moderat merværdi	0,85 ≤ UL < 0,95	(0,75 ≤ UL < 0,90) eller (UL < 0,75 og risiko < 5 % ^b)	UL < 0,80
	Lille merværdi	0,95 ≤ UL < 1,00 og LL ≥ 0,85	0,90 ≤ UL < 1,00 og LL ≥ 0,75	0,80 ≤ UL < 0,90 og LL ≥ 0,50
	Merværdi af ukendt størrelse	0,95 ≤ UL < 1,00 og LL < 0,85	0,90 ≤ UL < 1,00 og LL < 0,75	0,80 ≤ UL < 0,90 og LL < 0,50
	Ingen dokumenteret merværdi	1,00 ≤ UL < 1,05 og LL ≤ 1,00	1,00 ≤ UL < 1,11 og LL ≤ 1,00	0,90 ≤ UL < 1,25 og LL ≤ 1,00
	Negativ værdi	LL > 1,00	LL > 1,00	LL > 1,00

UL = Øvre grænse for konfidensinterval

LL = Nedre grænse for konfidensinterval

a: Risikoen skal være > 5 % i mindst én af de sammenlignende grupper

b: Risikoen er < 5 % i begge sammenlignende grupper

En reduktion i ikkealvorlige symptomer og bivirkninger kan pr. definition ikke føre til 'stor merværdi'. Væsentlighedskriteriet begynder her ved 0,90. Det betyder, at selv statistisk signifikante forskelle, hvor øvre grænse for konfidensintervallet overskrider 0,90, skal kategoriseres 'ingen dokumenteret merværdi'.

I nogle tilfælde vil datagrundlaget for fastlæggelsen af værdien på de enkelte effektmål være så usikker, at det ikke er muligt at vurdere størrelsesordenen på en dokumenteret klinisk merværdi for patienterne i forhold til gældende standardbehandling (forskellen er statistisk signifikant, men konfidensintervallet omfatter både lille, moderat og stor merværdi). I disse tilfælde anvendes kategorien 'merværdi af ukendt størrelse'.

Ved at anvende den øvre og nedre grænse for konfidensintervallet som udgangspunkt for den foreløbige kategori tages højde for usikkerheden ved punkttestimatet. I nogle tilfælde kan der være gode forklaringer på, at konfidensintervallet er bredt (f.eks. etiske eller praktiske årsager til at lægemidlet er testet i en relativt lille gruppe patienter, f.eks. ved orphan drugs, eller hvis studiet har en lang opfølgning).

For effektmål, hvor den øvre grænse for konfidensintervallet overskrider væsentlighedskriteriet for kategorien 'merværdi af ukendt størrelse', vil en merværdi ikke være dokumenteret i forhold til komparator. Effektmålet vil derfor kun kunne tildeles en af følgende foreløbige kategorier:

- Ingen dokumenteret merværdi (det vil sige, at en eventuel merværdi ikke kan dokumenteres sammenlignet med gældende standardbehandling).

- Negativ værdi (det vil sige dokumenterbar negativ værdi af nyt lægemiddel sammenlignet med gældende standardbehandling).

Kategorien 'ingen dokumenteret merværdi' vil være relevant i tilfælde, hvor den øvre grænse for konfidensintervallet er større end grænsen for lille merværdi, men mindre end 1,05/1,11/1,25 (afhængig af effektmålsgruppe), og hvor den nedre grænse for konfidensintervallet er lavere end 1,00, herunder hvis konfidensintervallet omfatter 1,00 (svarende til en ikke-signifikant forskel mellem de to lægemidler). Hvis den nedre grænse for konfidensintervallet ligger over 1,00, betyder det, at komparator er statistisk signifikant bedre end det nye lægemiddel. Dermed anvendes kategorien 'Negativ værdi'.

Væsentlighedskriterier for kategorisering af værdi for positive effektmål

For positive effektmål, det vil sige, hvor der ønskes en stigning i hændelsesraten, er væsentlighedskriterierne for de foreløbige kategorier angivet i tabel 2.

Tabel 2: Væsentlighedskriterier og foreløbig kategori for positive effektmål

		Væsentlighedskriterier pr. effektmålsgruppe baseret på den komplementære hændelse	
		Livskvalitet samt alvorlige symptomer og bivirkninger	Ikkealvorlige symptomer og bivirkninger
Foreløbig kategori	Stor merværdi	$LL > 1,33$	Ikke muligt
	Moderat merværdi	$1,33 \geq LL > 1,11$	$LL > 1,25$
	Lille merværdi	$1,11 \geq LL > 1,00$ og $UL \leq 1,33$	$1,25 \geq LL > 1,11$ og $UL < 1,50$
	Merværdi af ukendt størrelse	$1,11 \geq LL > 1,00$ og $UL > 1,33$	$1,25 \geq LL > 1,11$ og $UL > 1,50$
	Ingen dokumenteret merværdi	$0,90 < LL \leq 1,00$ og $UL \geq 1,00$	$0,80 < LL \leq 1,11$ og $UL \geq 1,00$
	Negativ værdi	$UL < 1,00$	$UL < 1,00$

UL = Øvre grænse for konfidensinterval
 LL = Nedre grænse for konfidensinterval

6.2.3 Kategorisering af absolutte effektforskelle

Ved vurdering af merværdi ud fra absolutte effektforskelle (herunder kontinuerte effektmål som f.eks. livskvalitet) er de foreløbige kategorier:

- Merværdi af ukendt størrelse
- Ingen dokumenteret merværdi
- Negativ værdi.

Det betyder, at størrelsen af en påvist merværdi ikke kan kvantificeres, og at den ikke kan kategoriseres som hverken stor, moderat eller lille merværdi alene på baggrund af absolutte effektforskelle. Årsagen hertil er, at absolutte effektmål måles med forskellige skalaer, som gør det vanskeligt at definere generelle grænser for størrelsesordenen af en merværdi.

Den foreløbige kategorisering på baggrund af absolutte effektforskelle foretages ved at sammenholde den i protokollen angivne mindste klinisk relevante forskel med resultatet af den sammenlignende analyse. Hvis den mindste klinisk relevante forskel er påvist (baseret på konfidensintervallet omkring effektestimatet) i henhold til kriterierne opsummeret i tabel 3, kan effekten kategoriseres som havende merværdi (merværdi af ukendt størrelse).

Tabel 3 angiver den foreløbige kategori for absolutte effektforskelle.

Tabel 3: Foreløbig kategori for absolutte effektmål

		Retning på effektmål	
		Høj værdi indikerer forbedring	Lav værdi indikerer forbedring
Foreløbig Kategori	Merværdi af ukendt størrelse	$LL \geq MKRF$	$UL \leq -MKRF$
	Ingen dokumenteret merværdi	$LL > -MKRF$	$UL < MKRF$
	Negativ værdi	$UL < -MKRF$ (statistisk signifikant forskel)	$LL > MKRF$ (statistisk signifikant forskel)

LL = Nedre grænse for konfidensinterval

UL = Øvre grænse for konfidensinterval

MKRF = Mindste klinisk relevante forskel

6.2.4 Kategorisering af værdi for hvert effektmål

For hvert effektmål kategoriseres lægemidlets værdi efter følgende fremgangsmåde:

1. Relative effektmål indplaceres i en foreløbig kategori ved at sammenholde øvre og nedre konfidensinterval for effektforskellen med væsentlighedskriterierne, jf. tabel 1 og 2.
2. Konfidensintervallet omkring den absolutte effekt sammenholdes med den mindste klinisk relevante forskel, jf. tabel 3.
3. Den aggregerede kategori for det enkelte effektmål fastsættes ved at sammenholde vurderingerne af den relative og absolutte effektforskel. Som udgangspunkt vil vurderingen af den relative effektforskel være retningsgivende, men den absolutte forskel vil kunne give anledning til at justere den aggregerede kategori, f.eks. hvis den mindste klinisk relevante forskel ikke er opnået.

I nogle tilfælde vil det på baggrund af den tilgængelige evidens ikke være muligt at foretage en kategorisering af et enkelt effektmåls værdi. Det gælder f.eks., hvis konfidensintervallet omkring effektforskelle mellem intervention og komparator er så stor, at det ikke kan udelukkes, at lægemidlet er hverken bedre eller

dårligere. I disse tilfælde indplaceres effektmålet i 'foreløbig værdi kan ikke kategoriseres'. Da kategoriseringen baseres på usikkerheden omkring effektestimater, vil dette omfatte situationer, hvor der ikke foreligger usikkerhedsmål på effektmål (det vil sige for evidens, hvor der ikke er grundlag for formelle statistiske sammenligninger).

Når konfidensintervallerne omkring absolutte forskelle ikke er veldefinerede, vil punktestimatet for den absolutte forskel blive vurderet i forhold til den mindste klinisk relevante forskel. Denne vurdering vil indgå som en del af kategoriseringen af effektmålet på aggregeret niveau. Dette kan bl.a. være gældende for forskelle i median overlevelse.

6.3 Kategorisering af lægemidlets samlede værdi og evidenskvalitet

Den samlede kategorisering af lægemidlets værdi er en delvist kvalitativ proces, hvor fagudvalget sammenholder kategoriseringerne af de enkelte effektmål for at danne sig et samlet overblik over lægemidlets effekter og bivirkninger samt effekt på livskvalitet i forhold til komparator. Ved fastsættelsen af den samlede kategori vil de aggregerede kategorier for de kritiske effektmål blive vægtet højere end de vigtige effektmål. Hvis effektmålene ikke vægtes som angivet i protokollen, når den samlede kategori fastsættes, beskrives og begrundes dette i vurderingsrapporten. Fagudvalget beskriver vurderingen detaljeret og transparent, inklusive begrundelserne for den samlede kategori. Hvis der er særligt gode grunde til at tage andre informationer i betragtning end de samlede kategorier for hvert effektmål, skal dette være velargumenteret og tydeligt beskrevet. Det kan f.eks. være i tilfælde, hvor man har en velbegrunnet forventning om, at den kliniske effekt er enten større eller mindre i daglig klinisk praksis på grund af en høj grad af indirekte evidens fra de kliniske studier.

På den måde vil alle overvejelser, som ligger til grund for en samlet kategorisering af lægemidlets samlede værdi, være transparent beskrevet i vurderingsrapporten.

I de tilfælde hvor den samlede værdi ikke kan kategoriseres, argumenterer fagudvalget for (eller imod), om der er grund til at tro, at det nye lægemiddel er dårligere end komparator. I de tilfælde, hvor der ikke er grund til at tro, at det nye lægemiddel er dårligere end komparator, vil den samlede kategorisering svare til 'ingen dokumenteret merværdi'. Argumentationsrækken skal være funderet på medicinsk faglige præmisser og være tydeligt beskrevet i vurderingsrapporten.

Fagudvalget angiver også evidenskvaliteten for den kategori, som lægemidlets værdi tildeles. Et eksempel på en konklusion for et klinisk spørgsmål er:

- Moderat merværdi i forhold til <komparator> for patienter med <indikation> (moderat evidenskvalitet).

6.4 Vurdering af evidensens kvalitet

Vurderingen af lægemidlets værdi suppleres af en vurdering af evidensens kvalitet.

Evidensens kvalitet er ved kategoriseringen af lægemidlers værdi et udtryk for *tiltroen til evidensgrundlaget* for hhv. de enkelte effektstørrelser og den samlede kategori for lægemidlets værdi. Evidensens kvalitet siger

dermed ikke noget om, hvor godt lægemidlet virker for patienterne. Evidensens kvalitet har derfor ikke direkte betydning for opnåelsen af en bestemt kategori.

Medicinrådet anvender til det formål GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation), der er en internationalt anerkendt metode til at vurdere kvaliteten af evidens og styrken på anbefalinger på en systematisk og transparent måde. Når Medicinrådet kategoriserer lægemidlers værdi, anvendes kun de elementer af GRADE, som relaterer til vurderingen af evidensens kvalitet.

GRADE-metoden adskiller sig fra andre evidensvurderingssystemer ved, at evidenskvaliteten vurderes for hvert effektmål på tværs af studier. Det betyder, at man for hvert effektmål vurderer (graderer) kvaliteten for den samlede mængde af evidens for effektmålet på tværs af de tilgrundliggende studier og altså ikke for hvert enkelt studie.

Vurderingen af evidensens kvalitet sker i to trin. Først vurderes evidensens kvalitet for hvert enkelt effektmål. Dernæst vurderes evidensens samlede kvalitet. Dette gøres ved at sammenholde evidensens kvalitet pr. effektmål med vigtigheden af effektmålene. Evidensens kvalitet for de kritiske effektmål vil som udgangspunkt vægte mest i den samlede kategorisering af evidensgrundlagets kvalitet.

GRADE giver eksplicitte kriterier for vurderingen af evidensens kvalitet inden for de fem domæner:

- Risiko for bias
- Inkonsistens
- Upræcist estimat (imprecision)
- Indirekte evidens (indirectness)
- Publikationsbias.

GRADE opererer med fire niveauer af evidenskvalitet: høj/moderat/lav/meget lav. Svækker domænet tiltroen til den estimerede effekt lidt, nedgraderes evidensens kvalitet med ét niveau (eksempelvis fra moderat til lav). Svækker det tiltroen til den estimerede effekt meget, nedgraderes evidensens kvalitet to niveauer (eksempelvis fra høj til lav). Vurderingen præsenteres i en evidensprofil.

Som udgangspunkt er der høj tiltro til estimater fra randomiserede forsøg (lodtrækningsforsøg), mens der er lav tiltro til estimater fra observationelle studier. Det er muligt at opgradere evidensen fra observationelle studier, men kun hvis der ikke er foretaget nedgraderinger på de fem ovennævnte domæner. I så fald vil forhold angående effektstørrelse, dosisrespons og confounding kunne styrke evidensen og give anledning til at opgradere evidensens kvalitet med et til to niveauer.

De følgende afsnit er en kort gennemgang af GRADE, og hvordan værktøjet anvendes i forbindelse med vurderingen af nye lægemidlers/indikationudvidelsers værdi. For mere udførlig information henvises til GRADE working groups hjemmeside, hvor der blandt andet er links til en artikelserie i Journal of Clinical Epidemiology, som gennemgår de forskellige aspekter af GRADE-processen (se www.gradeworkinggroup.org).

6.4.1 De fem domæner til vurdering af evidensens kvalitet

Risiko for bias

Risikoen for bias vurderes i de individuelle studier ved brug af Cochrane Risk of Bias' tjeklister udviklet til hhv. randomiserede kontrollerede studier (RCT, lodtrækningsforsøg) og observationelle studier (før-/eftermålinger).

Cochrane Risk of Bias Tool til randomiserede kontrollerede studier vurderer risikoen for bias (vurderes som high/low/unclear risk of bias) på baggrund af:

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

Cochrane Risk of Bias Tool til observationelle studier (Robins-I) vurderer risikoen for bias (vurderes som low/moderate/serious/critical risk of bias eller 'no information') på baggrund af:

- Confounding
- Mangler i forhold til inklusion af deltagere i studiet
- Mangelfuld klassificering af intervention(er)
- Afvigelse i gennemførelse af intervention(er)
- Mangelfuld håndtering af manglende data
- Fejl i måling af effektmål
- Selektiv rapportering af resultater.

Inkonsistens

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

I de tilfælde, hvor den tilgængelige evidens består af data fra ét enkelt studie, vil evidensens kvalitet blive nedgraderet et niveau, da det er uklart, om resultaterne fra det ene studie vil afspejle den reelle effekt.

Indirekte evidens

Der kan være flere årsager til, at evidensen betragtes som indirekte, og at der derved foretages nedgradering, heriblandt:

- Man ønsker at sammenligne to specifikke lægemidler med hinanden, men de enkelte lægemidler er kun sammenlignet med placebo eller anden behandling.
- Patientgruppens karakteristika, interventionen, kontrolgruppen eller den måde effekterne er målt på i de inkluderede studier stemmer ikke fuldkommen overens med det kliniske spørgsmål.
- Hvis der er brugt et surrogatmål, skal tiltroen til evidensen som udgangspunkt nedgraderes ét niveau, da der er tale om indirekte evidens, i og med man ikke kan være sikker på, at effekten for det rapporterede effektmål forudsiger effekten for det effektmål, man egentlig ønsker at udtale sig om.

Upræcist estimat

Det vurderes, om konfidensintervallet overlapper den mindste klinisk relevante forskel, og om hver ende af konfidensintervallet giver anledning til forskellige anbefalinger. I så fald bør evidenskvaliteten nedgraderes. Såfremt der ikke findes grund til bekymring for unøjagtighed på baggrund af konfidensintervallet, skal der foretages en vurdering af, hvorvidt den tilgængelige evidens bygger på et tilstrækkeligt antal deltagere. Dette gøres ved at se på antal deltagere i de inkluderede studier i forhold til optimal information size (OIS). Hvis antal deltagere er mindre end OIS, nedgraderes for unøjagtighed. OIS er defineret som det antal deltagere, som kræves for at påvise den estimerede forskel i et enkelt RCT med tilstrækkelig styrke.

Publikationsbias

Hvis der er tegn på publikationsbias (manglende publicering af hele studier) eller selektiv rapportering af effekter (kun de mest positive rapporteres) nedgraderes på dette domæne. Vurderingen inkluderer flere elementer:

- Studiedesign (observationelle studier har større risiko for ikke at blive publiceret end RCT'er)
- Størrelsen på de inkluderede studier (mange små studier med resultater i samme retning kan indikere publikationsbias)
- Hvis evidensen alene er baseret på studier tidligt i lægemidlets udviklingsforløb (positive resultater bliver ofte hurtigere publiceret end negative resultater)
- Identifikation af alle relevante studier (var søgningen omfattende nok)
- Hvis funnel plots antyder asymmetri (ved mindst 10 inkluderede studier).

6.4.2 Definition af tiltroen til det enkelte effektestimat

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

Høj (⊕ ⊕ ⊕ ⊕)

Der er stor tiltro til, at effektestimatet ligger tæt på den sande effekt.

Moderat (⊕ ⊕ ⊕ ○)

Der er moderat tiltro til effektestimatet. Den sande effekt ligger sandsynligvis tæt på denne, men der er en mulighed for, at den er væsentligt anderledes.

Lav (⊕ ⊕ 0 0)

Der er begrænset tiltro til effekttestimatet. Den sande effekt kan være væsentligt anderledes end den estimerede effekt.

Meget lav (⊕ 0 0 0)

Der er meget ringe tiltro til effekttestimatet. Den sande effekt vil sandsynligvis være væsentligt anderledes end den estimerede effekt.

6.4.3 Vurdering af den samlede evidenskvalitet

Når tiltroen til de enkelte effektestimater er vurderet pr. effektmål, vurderes den samlede kvalitet af evidensen på tværs af effektmålene for det kliniske spørgsmål. Den samlede vurdering afgøres af de effektmål, der er defineret som kritiske. Det samlede evidensniveau fastsættes som udgangspunkt efter det lavest vurderede kritiske effektmål. Der kan dog afviges herfra, f.eks. hvis et kritisk effektmål vurderes ikke at være relevant (hændelsen forekommer sjældnere end forventet i de inkluderede studier). I så fald skal dette retfærdiggøres tydeligt i vurderingsrapporten.

6.5 Vurderingsrapporten godkendes af Rådet

Vurderingsrapporten bliver fremlagt af fagudvalgets formand eller en anden repræsentant for fagudvalget på et rådsmøde. Rådet skal godkende rapporten, herunder kategoriseringen af lægemidlets samlede værdi.

For 7-ugersprocessen gælder det, at vurderingsrapporten ikke fremlægges på et rådsmøde, men godkendes af Rådet i en skriftlig proces sammen med anbefalingen.

6.5.1 Udvidet clock-stop

Hvis der er særlige faglige problemstillinger i forbindelse med Medicinrådets vurdering af et lægemiddel, hvor der er behov for at indhente nye oplysninger eller kvalificere data yderligere, kan Rådet bestemme sig for et udvidet clock-stop. Udvidet clock-stop vil betyde en forsinkelse af processen.

7 Vurderingsrapporten sendes i høring

Ved 12-ugersprocessen sendes vurderingsrapporten i høring til den ansøgende virksomhed syv dage inden det rådsmøde, hvor vurderingsrapporten skal behandles af Rådet. Høringsprocessen har til formål, at virksomheden kan tilkendegive, om de har bemærkninger til kategoriseringen. Høringsperioden for virksomheden er 14 dage. Den godkendte vurderingsrapport sendes til virksomheden umiddelbart efter rådsmødet. Herefter har virksomheden 7 dage til at indsende eventuelle kommentarer.

For 7-ugersprocessen er høringsperioden for virksomheden fem arbejdsdage. Høringsperioden finder her sted ca. 4-5 uger efter dag 0.

Hvis virksomhedens høringssvar giver anledning til at revurdere kategoriseringen af lægemidlets værdi, skal Rådet behandle den reviderede vurderingsrapport på det næstkommende rådsmøde.

8 AMGROS' omkostningsanalyse, forhandling og beslutningsgrundlag

I forbindelse med den endelige ansøgning til Medicinrådet skal den ansøgende virksomhed indsende to typer økonomiske analyser, hvor regionernes indkøbsorganisation Amgros bistår Medicinrådet med følgende analyser: omkostningsanalyser og budgetkonsekvensanalyser for nye lægemidler og indikationsudvidelser:

- Formålet med omkostningsanalyserne er at tydeliggøre de samlede inkrementelle omkostninger for samfundet pr. patient for de sammenlignede behandlinger i den tidshorizont, som Amgros skønner relevant.
- Formålet med budgetkonsekvensanalyserne er at tydeliggøre de samlede økonomiske konsekvenser for regionerne ved at tage det ansøgte lægemiddel i brug.

Amgros' omkostningsanalyse vil basere sig på længst mulig opfølgningstid.

Amgros vurderer de indsendte økonomiske analyser, bl.a. om virksomheden efterlever metodevejledningen, omkostningsmodellens kvalitet og overordnede usikkerheder, evidensens kvalitet samt relevans i forhold til dansk klinisk praksis. Amgros afrapporterer vurderingen af de indsendte analyser til Medicinrådet, herunder egne beregninger, hvis nødvendigt.

Når vurderingsrapporten er godkendt af Rådet, og den samlede værdi i forhold til eksisterende behandling derved er godkendt, indgår Amgros en aftale om en pris for lægemidlet med virksomheden.

Amgros fremsender en sundhedsøkonomisk afrapportering, baseret på den økonomiske del af den endelige ansøgning, og på baggrund af den aftalte pris udarbejder Amgros et beslutningsgrundlag til Medicinrådet.

9 Medicinrådets anbefaling

Medicinrådets anbefaling af et lægemiddel bygger på kategoriseringen af lægemidlets samlede værdi, de økonomiske analyser samt Folketingets syv overordnede principper for prioritering af sygehuslægemidler.

Rådet vurderer, om lægemidlets værdi står mål med omkostningerne, og om lægemidlet derfor kan anbefales som mulig standardbehandling.

Rådet kan desuden i særlige tilfælde inddrage overvejelser vedrørende forsigtighed og alvorlighed i sin anbefaling. En beskrivelse af Medicinrådets anvendelse af alvorlighedsprincippet findes på Medicinrådets hjemmeside.

10 Relation til behandlingsvejledninger og lægemiddelrekommendationer

For nogle nye lægemidler vil der allerede eksistere behandlingsvejledninger og lægemiddelrekommendationer på terapiområdet fra RADS eller Medicinrådet, og i mange rekommandationer vil der være klinisk ligestillede lægemidler, hvor prisen er afgørende for den anbefalede behandlingsrækkefølge. Hvis fagudvalget mener, at der for det nye lægemiddel er en relation til en eksisterende behandlingsvejledning, angives dette i vurderings- og anbefalingsrapporten. Hvis fagudvalget på baggrund af den evidens, der er drøftet i forbindelse med dets behandling af lægemidlet, vurderer, at det nye lægemiddel kan indplacere i forhold til eller ligestilles med et eller flere lægemidler i den eksisterende behandlingsvejledning, er der ligeledes mulighed for at angive dette. Medicinrådet vil tage højde for indplaceringen eller ligestillingen, når der udarbejdes en ny lægemiddelrekommendation.

11 Tilbagetrækning af ansøgning

Den ansøgende virksomhed kan til enhver tid trække sin foreløbige eller endelige ansøgning tilbage. Dette skal ske ved skriftlig meddelelse til sekretariatet. Idet Medicinrådet kan tage sager op af egen drift, kan Rådet derfor også vælge at lade sagsbehandlingen vedrørende den tilbagetrukne ansøgning fortsætte.

Medicinrådet kan lade allerede indsendte dokumenter fra virksomhedens side indgå i den videre behandling. Dokumenter kan offentliggøres på Medicinrådets hjemmeside i samme omfang, som hvis ansøgningen ikke var trukket tilbage. Se om håndtering af fortrolige oplysninger i afsnit 13.

12 Proces for genansøgning

Virksomheder, der har lægemidler og indikationsudvidelser, som tidligere har gennemgået Medicinrådets proces – og hvor virksomheden ønsker at ansøge Medicinrådet igen – kan til enhver tid henvende sig skriftligt til Medicinrådet og bede om en revurdering af anbefalingen. Medicinrådet vil som udgangspunkt være positivt indstillet overfor en ny ansøgningsproces i følgende tilfælde:

- Ansøgninger, der baserer sig på nye, markante kliniske data
- Ansøgninger, der baserer sig på grundlæggende ændrede forhold i de sundhedsøkonomiske parametre
- Ansøgninger, der baserer sig på et ønske om at ændre prisen på lægemidlet markant.

Sidstnævnte parameter er primært relevant i de tilfælde, hvor Medicinrådet ikke har anbefalet lægemidlet, fordi det var prissat for højt.

Medicinrådets formandskab vurderer, om virksomhedens ønske om en revurdering kan imødekommes. I de ansøgninger, der alene baserer sig på et ønske om at ændre prisen på lægemidlet, indhentes input fra Amgro i forhold til balancen mellem den samlede værdi og de nye omkostninger. Ved indstillinger, der baserer sig på nye kliniske data og vurderes positivt, starter en sædvanlig 12-ugersproces for nye lægemidler med forudgående (revideret) foreløbig ansøgning, (eventuelt revideret) protokol og endelig ansøgning. Medicinrådet har i denne proces mulighed for at revurdere alle elementer af protokollen, herunder f.eks. vælge en ny komparator.

13 Offentlighed

For at sikre transparens i processen med vurdering af nye lægemidler og indikationsudvidelser offentliggøres oplysninger løbende i processen.

På Medicinrådets hjemmeside vil en procesindikator løbende blive opdateret i ansøgningsprocessen fra Medicinrådets modtagelse af virksomhedens foreløbige ansøgning til Medicinrådets anbefaling:

- Virksomhedens navn, lægemidlets generiske navn og indikation. Disse offentliggøres, når virksomheden indsender den foreløbige ansøgning.
- Medicinrådets protokol, udarbejdet af fagudvalget og godkendt af Rådets formandskab.
- Medicinrådets vurdering af lægemidlets værdi, udarbejdet af fagudvalget og godkendt af Rådet.
- Virksomhedens eventuelle høringssvar til vurderingen af lægemidlets værdi.
- Medicinrådets vurderingsrapport, eventuelt tilrettet efter virksomhedens høringssvar.
- Medicinrådets anbefaling. Denne indeholder også Amgros' beslutningsgrundlag og afrapportering.

Når anbefalingen offentliggøres på Medicinrådets hjemmeside, vil de tidligere dokumenter blive samlet i ét baggrundsdokument, hvori virksomhedens endelige ansøgning også offentliggøres.

Som beskrevet i [Medicinrådets fortrolighedspolitik](#) kan virksomheder have en interesse i, at oplysninger, der er delt med Medicinrådet, holdes fortrolige. Såfremt en virksomhed gerne vil understrege nødvendigheden af fortrolighed i særlige dokumenter, bør virksomheden gøre opmærksom på det ved fremsendelse af dokumenter til Medicinrådet ved tydeligt at markere, hvilke oplysninger der anses som fortrolige. Idet Medicinrådets anbefalinger bygger på transparens vil data, der ligger til grund for vurderingen af det nye lægemiddel/indikationsudvidelse, bliver offentliggjort på Medicinrådets hjemmeside, når Medicinrådets vurdering af den kliniske merværdi offentliggøres. Vi opfordrer derfor til, at der ikke bliver indsendt data, som fortsat er fortrolige efter dette tidspunkt.

14 Ændringer af metoder og processer

Ændringer til metoder og processer beskrevet i denne håndbog offentliggøres på Medicinrådets hjemmeside. Sekretariatet orienterer ansøgende virksomheder om eventuelle ændringer i forbindelse med en ansøgningsproces.

15 Ændringslog

Version	Dato	Godkendt af	Ændring
2.6	24. februar 2020	Administrativ ændring	Tillæg udgivet. Beskriver processen for vurderinger, hvor Medicinrådet har taget sagen op af egen drift.
2.5	27. januar 2020	Administrativ ændring	Tillæg udgivet. Beskriver ændringer i vurderingsprocessen grundet overførsel af ansvar for den sundhedsøkonomiske analyse fra Amgros til Medicinrådets sekretariat
2.4	30. august 2019	Administrativ ændring	Ændring af afsnit 2.2, da der nu er et ansøgningskema til foreløbig ansøgning.
2.3	1. juli 2019	Administrativ ændring	Præcisering af afsnit 5 vedrørende Medicinrådets vurdering af den endelige ansøgning.
2.2	5. marts 2019	Administrativ ændring	Præcisering i tabel 3: 'UL ≥ 0 ' og 'LL ≤ 0 ' er fjernet fra kriteriet for "ingen dokumenteret merværdi". Tilføjelse af formulering i afsnit 3 vedr. nye og væsentlige oplysninger, og som konsekvens heraf er afsnit 5.2 udgået jf. beslutning på det 22. rådsmøde
2.1	12. februar 2019	Administrativ ændring	Ændring af afsnit 13 vedrørende fortrolighed.

2.0	10. oktober 2018		<p>Ændringer i metoden i forhold til litteratursøgning og kategorisering.</p> <p>Konsekvensrettelser i hele metodehåndbogen og redaktionelle præciseringer.</p> <p>Beskrivelse af syvugersproces for vurdering af lægemidler tilføjet.</p> <p>Ny titel.</p>
1.3	05-12-2017	Administrativ ændring	Afsnit 7 er opdateret, jf. justeringen 16-08-2017.
1.2	16-08-2017	Administrativ ændring	Justering af høringsproces for vurdering af klinisk merværdi.
1.1	15-12-2016	Godkendt af Danske Regioners bestyrelse	

16 Appendiks 1 – Definitionsliste

Absolutte effektforskelle:	<p>En effektforskel kan angives i absolutte enheder og relativt. En absolut effektforskel er en direkte numerisk sammenligning af effekten i henholdsvis interventions- og kontrolgruppen. Det kan f.eks. være forskel i procentandel, der har en hændelse, eller forskel mellem to gennemsnit. Følgelig vil absolutte effektforskelle være angivet i forskellige måleenheder, for eksempel procentpoint, måneder eller point på en skala, alt afhængig hvilket effektmål der er tale om.</p> <p>Da absolutte effektforskelle kan angives i mange forskellige enheder, kan der ikke stilles generelle regler op for, hvilken størrelse den absolutte effektforskel skal have for at indikere, hvilken værdi lægemidlet har. Derfor fastsætter fagudvalget fra lægemiddel til lægemiddel en mindste klinisk relevant forskel, som er grænsen for, hvor stor forskellen skal være, for at behandlingen klinisk set anses at have merværdi på det pågældende effektmål. Se også relative effektforskelle.</p>
Antaget hændelsesrate:	<p>Studiepopulationer er ofte meget selekterede og afviger følgelig ofte fra den danske patientpopulation. Det vil derfor ofte være svært at genfinde hændelsesraterne fra studier i dansk klinisk praksis. For at kunne vurdere hvor store de forventede absolutte forskelle vil være i den danske patientpopulation og sammenholde disse med de fastsatte mindste klinisk relevante forskelle, anser Medicinrådet det for mest korrekt at beregne den absolutte forskel på et effektmål ud fra en antaget hændelsesrate i komparatorgruppen. En antaget hændelsesrate er således bedste bud på hændelsesraten i komparatorgruppen i Danmark. En prioriteret rækkefølge i, hvordan denne kan fastsættes, fremgår af appendiks 3.</p>
Dikotome effektmål:	<p>Effektmål hvor der er to udfald, f.eks. død/levende, eller hvorvidt patienten opfylder et nærmere specificeret kriterie (ja/nej).</p>
Effektmålsgruppe:	<p>Effektmål, som vedrører lignende hændelser, vil være grupperet til samme effektmålsgruppe. Medicinrådet opererer med følgende 3 effektmålsgrupper:</p> <ul style="list-style-type: none">• Dødelighed/overlevelse• Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger• Ikkealvorlige symptomer og bivirkninger

Alt efter hvilken af de tre effektmålsgrupper, der er tale om, stiller Medicinrådet forskellige krav til effekten af en intervention, når det skal afgøres, hvilken værdi interventionen har. Se også væsentlighedskriterier.

Hazard ratio (HR):

Anvendes i forbindelse med overlevelsesanalyser når parameteren af interesse er tid til hændelse indtræffer (hændelsen kan her for eksempel være død eller progression). Hazard ratio er et mål for den relative forskel, mellem interventions- og kontrolgruppen, i risikoen for, at den aktuelle hændelse indtræffer.

Hazard ratio estimeres ofte under antagelse om proportionale hazard'er, hvilket vil sige, at den relative forskel i risiko er konstant over hele den observerede tidsperiode.

Ikkerandomiserede kontrollerede studier:

En videnskabelig undersøgelse hvor patienterne ikke er fordelt i interventions- og kontrolgruppen ved hjælp af lodtrækning. Se også randomiserede kontrollerede studier.

Intention to treat (ITT):

I et klinisk studie vil ikke alle patienter følge retningslinjerne for behandlingen opstillet i protokollen – enten tilfældigt eller overlagt. For at undgå bias skal de statistiske analyser dog følge randomiseringen og ikke den viden, man efterfølgende har om patienternes behandling. Dette kaldes intention to treat-analyse. Hermed ses der bort fra non-compliance, protokolafvigelse, patienter som dropper ud af studiet og lignende.

Justerede analyser:

I justerede analyser standardiseres analyseresultaterne for forskelle mellem grupper. Det kan f.eks. være stratificeringsvariable, prædefinerede prognostiske faktorer og baselineværdier. Se også ujusterede analyser.

Konfidensinterval:

Et Z % konfidensinterval omfatter med Z procents sikkerhed den sande værdi for den parameter, som er estimeret. Konfidensintervallet vil afhænge af, hvilken metode som er brugt til estimering. Medicinrådet opererer med 95 %-konfidensintervaller, hvilket betyder, at der er 95 % sikkerhed for, at den sande effekt af behandlingen med det pågældende lægemiddel ligger inden for dette interval. Andre konfidensintervaller skal omregnes til 95 %, se appendiks 4.

Kontinuerte effektmål:

Effektmål hvor udfaldet er en værdi på en skala baseret på en eller anden form for måling. I princippet kan antallet af mulige værdier være uendelige. Der er ikke fastsat væsentlighedskriterier for kontinuerte effektmål, da disse effektmål er afhængige af,

hvilken måling og skala der er tale om. Derfor er det svært at opstille generelle regler for eventuelle væsentlighedskriterier.

Mean difference:	Absolut forskel mellem gennemsnit i interventions- og kontrolgruppen.
Metaanalyse:	En sammenfattende statistisk analyse af tidligere randomiserede kontrollerede kliniske studier med samme intervention på sammenlignelige populationer. Hermed opnås større præcision og styrke i forhold til at estimere den mest sandsynlige effekt af en intervention.
Negative effektmål:	Et effektmål, hvor der ønskes et fald i hændelsesraten i interventionsgruppen sammenlignet med kontrolgruppen, f.eks. andel som dør inden for 12 måneder. For negative effektmål tilstræbes en risk ratio eller hazard ratio < 1 i interventionsgruppen. Væsentlighedskriterierne vil være forskellige, alt efter om der er tale om positive eller negative effektmål. Se også positive effektmål.
Observationelle studier:	I observationelle studier indsamles data om en eller flere grupper af patienter. Observationelle studier kan være prospektive, hvor personerne rekrutteres, og der efterfølgende indsamles data om hændelser i gruppen, eller retrospektive, hvor der indsamles information om allerede skete hændelser.
Odds ratio (OR):	Odds er sandsynligheden for en hændelse i interventions- eller kontrolgruppen sat i forhold til sandsynligheden for, at hændelsen ikke sker i samme gruppe. Odds ratio er odds i interventionsgruppen delt med odds i kontrolgruppen. Odds ratio vil ofte give numerisk mere ekstreme resultater end relativ risiko. Medicinrådets væsentlighedskriterier og dermed merværdikategorierne er defineret på baggrund af risk ratio og hazard ratio. Derfor skal ansøgende virksomhed omregne odds ratio til risk ratio, se appendiks 2.
Per protocol (PP) population:	De patienter som gennemfører studiet som planlagt uden afvigelser i forhold til protokollens bestemmelser.
Positive effektmål:	Et effektmål hvor der ønskes en stigning i hændelsesraten i interventionsgruppen sammenlignet med kontrolgruppen, f.eks. andel som opnår komplet respons. For positive effektmål tilstræbes en risk ratio > 1 i interventionsgruppen. Væsentlighedskriterierne vil være forskellige, alt efter om der er tale om positive eller negative effektmål. Se også negative effektmål.

Randomiseret kontrolleret studie:	<p>En videnskabelig undersøgelse, der undersøger effekten af en intervention sammenlignet med et relevant alternativ. Der defineres en interventionsgruppe og en kontrolgruppe, og patienterne fordeles i de to grupper (randomisering) ved brug af en metode, som er baseret på tilfældighed (for eksempel lodtrækning). Den eneste forskel mellem de to grupper er således behandlingen.</p> <p>Kaldes i visse sammenhænge også lodtrækningsforsøg.</p>
Relative effektforskelle:	<p>En effektforskel kan måles i absolutte enheder og relativt. Relative effektforskelle bruges primært ved dikotome effektmål. En relativ effektforskel beregnes ved at se på forskelle i risikoen for, at en hændelse sker i interventions- eller henholdsvis kontrolgruppen (risikoen i interventionsgruppen delt med risikoen i kontrolgruppen). Risikoen kan kvantificeres som en sandsynlighed eller et odds.</p> <p>Relative effekter vil altid blive beregnet i forhold til andelen af deltagere i komparatorgruppen, som opnår en hændelse. I forhold til at afgøre et lægemiddels værdi, kan risk ratio eller hazard ratio anvendes. Er studiets resultater opgjort som odds ratio, skal denne omregnes.</p>
Risk ratio (RR):	<p>Forholdet mellem andelen i interventions- og kontrolgruppen, som opnår en hændelse. Dermed angiver risk ratio hvor meget større <u>sandsynlighed</u>, der er for, at en given hændelse finder sted i interventionsgruppen i forhold til kontrolgruppen. Hvis der er identisk risiko for hændelsen i interventionsgruppen og kontrolgruppen er $RR = 1$.</p>
Signifikansniveau:	<p>Der er to fejlmuligheder i en statistisk test: at forkaste en sand <u>hypotese</u> eller at acceptere en falsk. I en test med et fast signifikansniveau α (ofte vælges $\alpha = 5\%$) sikres, at sandsynligheden for at forkaste en sand nul-hypotese (ingen forskel mellem interventionerne) højst er α.</p>
Standardbehandling:	<p>Standardbehandling er det generelt anerkendte kliniske alternativ i Danmark, som en ny behandling skal sammenlignes med (komparator). Hvis der ikke eksisterer et lægemiddel, som det nye lægemiddel skal træde i stedet for, vil standardbehandling være placebo eller ingen behandling. Standardbehandling kan udgøres af flere ligestillede lægemidler, hvor behandleren typisk skal vælge den billigste behandling. Her vælger Medicinrådet ofte det af de ligestillede lægemidler som komparator, hvor den bedste evidens er tilgængelig.</p>

Standardised mean difference:	Anvendes når man ønsker at sammenligne gennemsnit mellem studier, hvor effektmålene har forskellige måleenheder eller i studier, hvor en forventet effekt, f.eks. livskvalitet, er målt med forskellige, men sammenlignelige måleinstrumenter/metoder. Her korrigeres forskellen i gennemsnit med standarddeviationen blandt alle deltagere i grupperne.
Surrogatmål:	<p>En markør for en klinisk meningsfuld effekt, som kan være svær at måle i et klinisk studie, ofte pga. den relativt korte opfølgningstid i studier. Det er således et effektmål, der anvendes i stedet for et endepunkt, som giver klinisk mening. Når dette surrogatmål anvendes i stedet for, er det forventet, at ændringer i surrogatmålet afspejler effekten på det endepunkt, der giver klinisk mening.</p> <p>Der er enkelte generelt anerkendte surrogatmål som f.eks. blodtryk, hvor der er evidens for, at en reduktion af blodtrykket reducerer risikoen for kardiovaskulære events. Ved anvendelse af surrogatmål, som ikke er generelt anerkendte, er det ansøgende virksomhed, der så vidt muligt skal dokumentere sammenhængen mellem surrogatmålet og det kliniske endepunkt.</p>
Ujusterede analyser:	I ujusterede statistiske analyser er analyseresultaterne ikke standardiseret for eventuelle forskelle mellem grupper, hvad angår for eksempel baselinekarakteristika eller prognostiske faktorer. Se også justerede analyser.
Væsentlighedskriterier:	Væsentlighedskriterier er de statistiske krav, Medicinrådet stiller til effekten af en intervention for at indplacere et lægemiddel i en foreløbig kategori (stor, moderat, lille merværdi, merværdi af ukendt størrelse, ingen dokumenteret merværdi, negativ værdi). Væsentlighedskriterierne er afhængig af, hvilke effektmål der er tale om. Der stilles statistisk set lempeligere krav til effekten, når der er tale om effektmål, som vedrører dødelighed, og strengere krav hvis der er tale om effektmål, som vedrører livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger og igen, hvis der er tale om effektmål, som vedrører ikkealvorlige symptomer og bivirkninger. Dette betyder, at væsentlighedskriterierne er forskellige alt efter hvilke typer effektmål, der undersøges.

17 Appendiks 2 – Omregning fra OR til RR

I nogle tilfælde vil statistiske analyser i de inkluderede studier rapporteres som odds ratio (OR). Dette vil især optræde for binære effektmål, hvor der er behov for at justere for stratificeringsvariable og/eller prognostiske faktorer, og hvor de statistiske analyser derfor er baseret på logistisk regression.

Da kategoriseringen af et lægemiddels værdi ikke er defineret med basis i OR, men tager udgangspunkt i RR eller HR, vil der være behov for at omregne den estimerede OR (med 95 %-konfidensintervaller) til RR. Til dette formål skal der specificeres en antaget hændelsesrate, *assumed controlgroup rate* (ACR) i komparatorgruppen (se appendiks 3).

Formlen for at beregne RR fra OR er:

$$RR = \frac{OR}{1-ACR*(1-OR)} \quad (3)$$

Konfidensintervallet for RR beregnes ved at anvende ovenstående formel (3) på konfidensgrænserne for OR.

18 Appendiks 3 – Antaget hændelsesrate i komparatorgruppen

Ved omregning fra relative forskelle til absolutte forskelle for binære effektmål kræves en antagelse om hændelsesraten i komparatorgruppen.

Da Medicinrådets vurderingsrapporter skal bruges i en dansk kontekst, vil det være en fordel, hvis der findes danske tal på hændelsesrater for det aktuelle effektmål (ved behandling med komparator) i en relevant patientpopulation.

Det er ikke altid, at danske data er tilgængelige. I de tilfælde må hændelsesrater søges andre steder, f.eks. ved hjælp af data fra andre sammenlignelige lande eller ved hjælp af de observerede hændelsesrater i de inkluderede studier.

Medicinrådet anbefaler følgende prioriterede rækkefølge for at fastsætte en antaget hændelsesrate i komparatorgruppen:

1. Estimat for hændelsesrater med komparatorbehandling i Danmark (baseret på registerdata).
2. Estimat fra lande som kan sammenlignes med Danmark i forhold til behandling og opfølgning af samt prognose for en relevant patientpopulation.
3. Medianen af observerede hændelsesrater i komparatorgruppen fra de inkluderede studier; ved et inkluderet studie svarer det til den observerede hændelsesrate fra det pågældende studie.

19 Appendiks 4 – Omregning af konfidensintervaller

I nogle tilfælde vil statistisk inferens i inkluderede studier været baseret på et andet signifikansniveau end 5 %, ofte 2,5 % eller 1 %. Signifikansniveauer på 2,5 % eller 1 % vil resultere i konfidensintervaller, som er bredere end de 95 %-konfidensintervaller, man ser ved et signifikansniveau på 5 %.

Grunden til brug af alternative signifikansniveauer i studier er ofte, at man ønsker at begrænse den totale risiko for type I-fejl (dvs. fejl, hvor vi finder en forskel, der reelt ikke eksisterer), enten fordi der er gennemført interimanalyser, eller fordi der er gennemført signifikanstest for mere end ét primært effektmål.

Det er ikke altid muligt at omregne konfidensintervaller på f.eks. 97,5 % eller 99 % til konfidensintervaller på 95 %. Men i de tilfælde, hvor de rapporterede konfidensintervaller ([LL; UL] med signifikansniveau α) er symmetriske omkring estimatet på effekt (X) og intervallet er beregnet som følger:

$$X \pm \Phi^{-1}(1-\alpha/2) * SE(X) \quad (1)$$

hvor $\Phi^{-1}(1-\alpha/2)$ betegner den inverse standard normalfordeling ved sandsynligheden $1-\alpha/2$, og $SE(X)$ betegner standardfejlen for X, kan 95 %-konfidensintervaller beregnes på følgende måde:

$$X \pm \frac{1,96 * (UL - LL)}{2 * \Phi^{-1}(1-\alpha/2)} \quad (2)$$

I forbindelse med omregning af konfidensintervaller er det vigtigt at huske, at konfidensintervaller for relative mål på effekt (RR, OR og HR) beregnes på en logaritmisk skala, hvilket medfører, at symmetriske konfidensintervaller observeres på den logaritmiske skala. For relative effektmål vil X derfor være $\ln(RR)$ for RR - og tilsvarende for OR og HR. Øvre og nedre grænse på konfidensintervaller (UL og LL) skal \ln -transformeres på samme måde.

Hvis konfidensintervaller i de inkluderede studier ikke er beregnet på den ovenfornævnte form (1), kan disse ikke omregnes til 95 %-konfidensintervaller med metoden beskrevet ovenfor. I disse tilfælde vil Medicinrådets vurdering af lægemidlets værdi basere sig på de rapporterede konfidensintervaller. Bredden af konfidensintervallet vil i de tilfælde afhænge af det rapporterede signifikansniveau, og overvejelser om signifikansniveauets indflydelse på værdikategoriseringen vil i de tilfælde blive inddraget i vurderingen.

20 Appendiks 5 – Beregning af absolut forskel baseret på RR

I de tilfælde, hvor en vurdering baserer sig på data eller resultater fra et enkelt studie, vil punktestimaterne på absolut forskel og relativ forskel være konsistente i retning, og den absolutte forskel vil genspejle den relative forskel i studiepopulationen. Dette er ikke nødvendigvis tilfældet, når en vurdering baserer sig på data fra flere forskellige studier. Separate metaanalyser for absolutte forskelle og relative forskelle kan risikere at give divergerende resultater i forhold til retning og størrelse på effekt. Dette skyldes, at metoderne for de statistiske analyser er forskellige, og at de enkelte studier ikke får samme vægt i de to analyser.

Når to analysemetoder potentielt giver forskellige resultater og konklusioner, er det en udfordring at finde ud af, hvilket resultat man kan stole mest på. Det er derfor vigtigt at foretage et a priori-valg af analysemetode for at sikre, at det valg, man foretager, ikke er baseret på de opnåede resultater.

Empiri viser, at relative mål (RR og OR) for effekt generelt set er mere stabile end absolutte mål (RD) for effekt på tværs af studier, populationer og geografi. Det vil sige, at resultater fra studier, som indgår i metaanalyser af relative effekter, ofte er mere homogene end de tilsvarende resultater for absolutte effekter. På grund af de mere homogene relative effekter og gode matematiske/statistiske egenskaber vil relative effekter derfor ofte være at foretrække som basis for statistiske analyser.

Relative effekter vil altid være i forhold til andelen af deltagere i komparatorgruppen, som opnår en hændelse, mens de absolutte forskelle vil være i forhold til den totale patientpopulation.

Ud fra ovenstående anbefaler Medicinrådet, at statistiske analyser baseres på relative effekter i form af RR, som da efterfølgende omregnes til en absolut effekt ved brug af en antaget hændelsesrate (ACR) i komparatorgruppen (jf. appendiks 3). Den absolutte forskel (RD; intervention - komparator) kan beregnes som:

$$RD = ACR * RR - ACR \quad (4)$$

Konfidensintervallet for den absolutte effekt beregnes ved at anvende ovenstående formel (4) på konfidensgrænserne for RR.

21 Appendiks 6 – Beregning af absolut forskel baseret på HR

For nogle effektmål er det ikke kun andelen af patienter, som oplever en hændelse, der er interessant. Også tid til hændelsen indtræffer kan være af betydning, f.eks. målt ved median tid til hændelse. Det gælder eksempelvis for overlevelse, progression eller remission. I disse tilfælde analyseres data på studieniveau bedst med metoder, som angiver forskel i effekt med en hazard ratio (HR).

De fleste metoder for estimering af HR antager, at der er proportionale hazard'er for interventions- og komparatorgrupperne, hvilket vil sige, at den relative forskel i f.eks. dødelighed er konstant over hele det observerede tidsrum.

Under antagelsen om proportionale hazard'er og en antaget overlevelseshastighed i komparatorgruppen (ACR; proportion event-free in comparator group), jf. appendiks 3, kan forskellen i overlevelseshastighed beregnes som:

$$e^{\ln(ACR)*HR} - ACR \quad (5)$$

I de tilfælde, hvor man ønsker at udtale sig om hændelseshastigheden (de som dør), skal der stadig tages udgangspunkt i overlevelseshastigheden (event-free) i beregninger. Fortegnet for forskellen (5) skal så efterfølgende ændres.

Hvis man udover proportionale hazard'er antager, at fordelingen af hændelsestidspunkter følger en eksponentialfordeling, kan forskellen i median overlevelse beregnes. Dette kræver en antaget median overlevelse i komparatorgruppen (AmR) efter samme principper for hændelseshastigheder, jf. appendiks 3).

Forskellen i median overlevelse beregnes da som:

$$\frac{AmR}{HR} - AmR \quad (6)$$

Konfidensintervaller for de absolutte effekter beregnes ved at anvende ovenstående formler ((5) eller (6)) på konfidensgrænserne for HR.

22 Appendiks 7 – Omregning fra effekt udtrykt som SMD til forskel på foretrukket skala

Når et effektmål er målt med forskellige instrumenter/skalaer i de inkluderede studier, kan det være relevant at slå resultaterne sammen på tværs af instrumenter/skalaer. I dette tilfælde vil forskellen blive rapporteret som en standardized mean difference (SMD), som måler forskellen med enheden standardafvigelse.

En rapporteret forskel kan omregnes til en forskel på en af de oprindelige skalaer (gerne den foretrukne skala), som er brugt i de inkluderede studier. For at foretage denne omregning skal standardafvigelsen for effektmålet (variation; std) i den aktuelle population kendes eller alternativt antages. Til dette formål kan man anvende medianen af de standardafvigelser, som er observeret i de inkluderede studier. Forskellen kan da beregnes som:

$$\text{SMD} * \text{std} \quad (7)$$

Konfidensintervallet for forskellen målt på den foretrukne skala kan beregnes ved at anvende ovenstående formel (7) på konfidensgrænserne for SMD.