

23. september 2021

Teknisk bilag. Sundhedsøkonomisk modellering

Formål

Dette tekniske bilag har til formål at understøtte udarbejdelsen af ansøgninger til Behandlingsrådet i forbindelse med henvendelser vedrørende anvendelse af sundhedsteknologi, herunder medicinsk udstyr¹, men også andre former for diagnostik, behandling, genoptræning, forebyggelse, samt organisations- og samarbejdsformer, der indgår i leveringen af sundhedsydelser. Disse benævnes i det resterende dokument under samlebetegnelsen 'sundhedsteknologi'.

Dette tekniske bilag omhandler sundhedsøkonomisk modellering, herunder modellering i forbindelse med udarbejdelsen af *cost-utility* analyser. I samarbejde med Behandlingsrådets sekretariat kan fagudvalget i evalueringsdesignet opstille specifikke krav til den sundhedsøkonomiske analyse, der skal laves i forbindelse med ansøgningen. Disse krav kan f.eks. vedrøre om der skal anvendes en sundhedsøkonomisk model, hvilken modeltype der i så fald skal anvendes, samt eventuelt modelspecifikationer. Et andet krav kan være anvendelse af kvalitetsjusterede leveår som effektmål, hvilket vil medføre, at ansøger skal udføre en *cost-utility* analyse, som også ofte nødvendiggør anvendelsen af sundhedsøkonomisk modellering. Hvis ansøger skal anvende en sundhedsøkonomisk model for at udarbejde den sundhedsøkonomiske analyse i ansøgningen, skal dette gøres med udgangspunkt i tilgangene beskrevet i dette bilag.

Designet af den sundhedsøkonomiske analyse vil altid reflektere den undersøgte sundhedsteknologis karakteristika, herunder dens kerneeffekt og konteksten, hvori den skal anvendes. Analysedesignet vil aldrig være mere omfattende, end fagudvalget finder nødvendigt.

De tilgange og metoder, der er angivet i det tekniske bilag, skal betragtes som retningsanvisende og anbefales derfor anvendt som udgangspunkt for udarbejdelsen af ansøgninger til Behandlingsrådet. Behandlingsrådet er dog bevidst om, at der kan forekomme tilfælde og forhold, hvor det kan give mening at afvige fra dokumentets anbefalinger. I sådanne tilfælde skal ansøger redegøre for, hvorfor dette er tilfældet. For yderligere information vedrørende sundhedsøkonomisk modellering henviser Behandlingsrådet til andre tekster [1–4]. Der henvises i øvrigt til Behandlingsrådets [proceshåndbog](#) og [metodevejledning](#) for yderligere information vedrørende ansøgninger til Behandlingsrådet. Behandlingsrådets metodevejledning opdateres løbende, hvorfor det anbefales at tjekke www.behandlingsraadet.dk for opdateringer. Hvis der er behov for yderligere uddybning af enkeltområder, kan disse afklares i dialogen med Behandlingsrådets sekretariat efter offentliggørelse af evalueringsdesign.

1. Udarbejdelse og dokumentation af sundhedsøkonomiske modeller

Ansøger kan udarbejde og indsende modeller i hhv. Microsoft® Excel eller TreeAge® Software i forbindelse med sin ansøgning ved Behandlingsrådet. Når ansøger indsender sin model til Behandlingsrådet, må denne ikke være låst eller på nogen måde indeholde skjulte elementer. Alle input i modellen skal være fuldt manipulerbare, og ved ændringer skal modellen automatisk opdatere alle resultater, følsomhedsanalyser, mv. Ansøger bør navngive inputs meningsfuldt, så en udenforstående kan udlede, hvad de repræsenterer. Data i deres anvendte form i modellen skal være angivet i ansøgningen eller bilag til ansøgningen, så det er muligt at genfinde deres oprindelse. Ansøger skal fjerne alt indhold, som ikke er relevant for ansøgningen til Behandlingsrådet.

Anvendelse af internationale modeller kan godkendes, hvis de afspejler eller tilpasses dansk kontekst hvad angår klinisk praksis, patientkarakteristika, sundhedseffekter, omkostningsopgørelse, diskontering, mv. Se også [Teknisk bilag. Omkostningsopgørelse](#) for overvejelser vedrørende omkostningsopgørelse i denne forbindelse. Hvis der anvendes internationale modeller, skal ansøger i bilag til ansøgningen (bilag 10.5) dokumentere, hvordan modellen er tilpasset danske forhold samt hvilke kilder, der er anvendt i denne forbindelse.

1.1. Modelbeskrivelse

Ansøger skal i forbindelse med beskrivelsen af sin model (afsnit 8.2.4.2 i ansøgningsskabelonen) angive større antagelser i forhold til modellens opbygning og begrunde disse med udgangspunkt i nærværende evidens. Ansøger bør, hvor det er relevant og muligt, inddrage sin viden fra den systematiske litteratursøgning (jf. PICO, Behandlingsrådets [metodevejledning](#)) i konstruktionen af den sundhedsøkonomiske model.

Modelstrukturen bør i tillæg være i overensstemmelse med beskrivelsen af det kliniske sygdoms- eller behandlingsforløb beskrevet i afsnit 3 i ansøgningsskabelonen, og beskrivelsen af organisationen som intervention og komparator(er) forventes anvendt i (beskrevet i afsnit 7.3 i ansøgningsskabelonen), og hvordan de indvirker herpå. Ansøger skal beskrive hvordan bivirkninger og senkomplikationer, der måtte forekomme i dansk klinisk praksis ved anvendelsen af sundhedsteknologien, er inkluderet i modellen. Dette indbefatter, hvordan disse er håndteret, f.eks. i forhold til monitorering, opfølgning, afledt ressourceforbrug og samlede omkostninger mv. Ansøger skal redegøre for det, hvis relevante sikkerhedsdata ikke er inkluderet i den sundhedsøkonomiske analyse. Ved mere komplekse modeller kan ansøger med fordel udbyde, hvordan modellen forløber i Bilag 10.5.

Det kan være nødvendigt for ansøger at basere modellens struktur og forløb på antagelser, som ansøger ikke har evidens for. I denne forbindelse skal ansøger redegøre for belægget for antagelserne og angive kildehenvisninger, hvis disse haves, der kan understøtte antagelserne.

Ansøger forventes i forbindelse med sin beskrivelse af den sundhedsøkonomiske model at angive de begrænsninger, der måtte være i modellen set i forhold til det kliniske sygdomsbillede, som den skal reflektere (jf. afsnit 3 i ansøgningsskabelonen). Hvis modellen afspejler et betydeligt anderledes sygdomsbillede eller organisering af behandlingen, end der må forventes af dansk praksis, skal ansøger redegøre for de væsentligste forskelle.

2. Håndtering af kliniske data

2.1. Anvendelse af epidemiologiske data

Hvor det er muligt, skal ansøger basere analysen på danske epidemiologiske data f.eks. i forhold til baggrundsrisici for komplikationer ved sygdom (såsom dødelighed, mv). Behandlingsrådet anbefaler i udgangspunktet, at ansøger baserer sin sundhedsøkonomiske analyse på kliniske, patientrelevante endepunkter såsom tilbagefald i sygdom, blodpropper, død, mv., medmindre fagudvalget angiver andet i sit evalueringsdesign.

Hvis der ikke eksisterer danske epidemiologiske data, kan ansøger anvende data på andre populationer. Dette kan ske, hvis disse populationer forventes at være repræsentative for den danske population med hensyn til forekomst af sygdom og andre karakteristika, der forventes at have betydning for sygdoms- og behandlingsforløbet, der er i fokus. Hvis der ikke eksisterer epidemiologiske data, som forventes at være repræsentative for den danske population, kan f.eks. kontrolarmen fra et randomiseret kontrolleret studie anvendes. Hvis der ikke anvendes danske epidemiologiske data, skal ansøger i ansøgningen redegøre for, hvorfor de anvendte data kan forventes at være repræsentative for den danske patientpopulation og/eller behandlingsforløbet i den danske organisation.

Der kan være tilfælde, hvor der eksisterer flere kilder i forhold til det samme datainput. Det kan da blive nødvendigt for ansøger at træffe et valg f.eks. mellem en informationskilde af høj studiekvalitet eller en informationskilde, som vurderes at være (mere) relevant i den danske behandlingskontekst (hhv. studier med høj intern og ekstern validitet). Her bør ansøger i ansøgningen beskrive fordele og ulemper ved de forskellige informationskilder og begrunde sit endelige valg af informationskilde.

2.2. Anvendelse af data fra kliniske forsøg

Når ansøger anvender komparative data fra kliniske forsøg i den sundhedsøkonomiske model, anbefaler Behandlingsrådet, at estimater inkluderes i form af hazard ratioer (eller alternativt relative risici) med udgangspunkt i danske epidemiologiske data (jf. afsnit 2.1 i ansøgningskabelonen).

Ansøger bør anvende *intention-to-treat*-data, hvor dette er muligt.

Hazard ratio og relative risici

Hazard ratio anvendes i relation til data på rateform, mens relative risici anvendes i forhold til sandsynligheder. Hvis det er nødvendigt at transformere data for at afspejle en anden cykluslængde end den, der er tilgængelig via data, skal relative risici kun anvendes i forhold til deres oprindelige observationsperiode og skal appliceres på data på sandsynligheder, inden sandsynlighederne transformeres (f.eks. vil en relativ risiko observeret hen over en 5-årig periode kun kunne sammenholdes med en 'baggrundsrisiko', der ligeledes er fundet for en 5-årig periode). Alternativt kan den relative risiko transformeres for at afspejle den anvendte cykluslængde.

2.3. Ekstrapolering af data

Ved ekstrapolering af data, som går ud over observationstiden for den tilgængelige data, skal ansøger redegøre for de antagelser, der gøres for ekstrapoleringen.

Det kan f.eks. vedrøre hvorvidt en forskel i forekomst af senkomplikationer imellem interventionen og dennes komparator(er), forventes at forblive konstant, øges eller mindskes ud over den observerede periode[2,3]. Ansøger skal også begrunde, hvis der er gjort forskellige antagelser omkring dataforløbene

mellem den undersøgte sundhedsteknologi og dennes komparator(er). Ved ekstrapolering af kliniske *time-to-event* data skal ansøger præsentere grafer af de observerede data og Kaplan-Meier plots med de ekstrapolerede tilpassede kurver samt eventuelle eksterne data, som ansøger har benyttet til validering af ekstrapoleringen. Disse kan f.eks. inkludere epidemiologiske data. Kurverne illustreres i ansøgningen. I forbindelse med sin redegørelse for antagelserne omkring ekstrapoleringen skal ansøger også angive hvilken software, der er anvendt til ekstrapolationen. Har det været relevant at ekstrapolere *time-to-event* data, skal ansøger præsentere en oversigt over den valgte fremgangsmåde i ansøgningen (afsnit 8.2.5.6). Her bør indgå metodevalg, valgte fordelinger, samt om data er blevet justeret. Dette er for eksempel relevant hvis der er justeret for behandlingsskift. I Bilag 10.7 til ansøgningen skal ansøger beskrive den anvendte metodik og de valg, der er truffet. Den praktiske anvendelse af eventuelle justeringsmetoder beskrives også her.

Uddybende informationer om standardmetoder, kravspecifikationer, vejledning til ekstrapolering og validering af fremskrivningsmodeller kan forefindes [i Medicinrådets vejledning om anvendelse af forløbsdata i sundhedsøkonomiske analyser](#). For yderligere information om validering og rapportering af resultater ved brug af modellering, henviser Behandlingsrådet til [NICE DSU technical support document 14](#).

3. Sundhedsøkonomisk modellering og *cost-utility* analyser

3.1. Effektmål

Hvis fagudvalget har specificeret, at ansøger skal lave en *cost-utility* analyse, skal ansøger anvende kvalitetsjusterede leveår (*quality-adjusted life years*, QALYs) som effektmål. For information om QALYs henviser Behandlingsrådet til andre kilder [3,5].

3.2. Inklusion af påvirkning af helbredsrelateret livskvalitet i sundhedsøkonomisk modellering

Ved udarbejdelse af en *cost-utility* analyse med sundhedsøkonomisk modellering, skal ansøger beskrive og dokumentere relevante helbredstilstande og forventede bivirkninger og i dennes relation den tilknyttede helbredsrelaterede livskvalitet og eventuelt dødelighed.

I sin beskrivelse af modellen (jf. ansøgningskabelonen, afsnit 8.2.4.2 og Bilag 10.5) skal ansøger beskrive hvordan bivirkninger og senkomplikationer, der måtte forekomme i dansk klinisk praksis ved anvendelsen af sundhedsteknologien, er inkluderet i modellen. Dette indbefatter derfor også, hvordan potentielle bivirkninger mv. ved de inkluderede interventioner påvirker den helbredsrelaterede livskvalitet. Ansøger skal ligeledes redegøre for, hvis relevante sikkerhedsdata og deres betydning for den helbredsrelaterede livskvalitet ikke er inkluderet i den sundhedsøkonomiske analyse. Hvis bivirkninger ikke tilskrives nogen betydning for helbredsrelateret livskvalitet, skal ansøger redegøre for rimeligheden af denne antagelse. Bivirkningers påvirkning af helbredsrelateret livskvalitet kan f.eks. være opfanget via EQ-5D-5L spørgeskemaet (se afsnit 3.3). Hvis den sundhedsøkonomiske analyse udføres med udgangspunkt i litteraturbase-rede data på helbredsrelateret livskvalitet (se afsnit 3.5), skal det på samme måde angives, hvordan bivirkningers påvirkning er inkluderet.

Ansøger bør angive, om den helbredsrelaterede livskvalitet forventes at være konstant hen over tid, og hvor længe eventuelle hændelser forventes at påvirke den helbredsrelaterede livskvalitet efter deres forekomst.

3.3. Instrumenter til måling af helbredsrelateret livskvalitet og afrapportering

Behandlingsrådet anbefaler i udgangspunktet, at ansøger baserer sin *cost-utility* analyse på data indsamlet ved hjælp af EuroQoL-5Dimensions-5Levels (EQ-5D-5L) spørgeskemaet, når dette er muligt. Derudover opfordrer Behandlingsrådet til, at der i *cost-utility* analysen anvendes præferencevægte baseret på den generelle danske befolkning til estimering af helbredsrelateret livskvalitet [6].

Hvis præferencevægtene ikke er fundet ved hjælp af EQ-5D-5L spørgeskemaet med tilhørende danske vægte, skal ansøger i bilag til ansøgningen (Bilag 10.8) begrunde, hvorfor dette er tilfældet.

Hvis der i de kliniske studier præsenteret i ansøgningen er indhentet data på helbredsrelateret livskvalitet, men ansøger anvender alternative estimater, skal ansøger ligeledes i Bilag 10.8 begrunde dette.

3.3.1. Undtagelser fra brugen af EQ-5D-5L data

Hvis der ikke eksisterer EQ-5D-5L data eller data, der med rimelighed kan *mappes* til EQ-5D-5L data (se afsnit 3.4), kan *cost-utility* analysen udføres med udgangspunkt i andre instrumenter til evaluering af helbredsrelateret livskvalitet. Her opfordres ansøger, hvor det er muligt, til at anvende generiske instrumenter, som f.eks. *Short Form-6Dimensions* (SF-6D) spørgeskemaet. Her skal ansøger i ansøgningen redegøre for, hvorfor det ikke er muligt at skaffe EQ-5D-5L data, hvilket instrument der alternativt er anvendt, hvordan det benyttede instrument adskiller sig fra EQ-5D-5L spørgeskemaet, og hvordan det forventeligt påvirker resultaterne af analysen.

Der kan også være situationer, hvor brugen af EQ-5D-5L spørgeskemaet ikke er hensigtsmæssig til evaluering af effekten af sundhedsteknologien. Ansøger skal da redegøre for, hvorfor EQ-5D-5L spørgeskemaet ikke anvendes. Her skal ansøger tage udgangspunkt i empirisk evidens, der påviser problematikker med begrebsvaliditet (*construct validity*) eller følsomhed (*responsiveness*) for spørgeskemaet i forbindelse med den undersøgte patientpopulation. Denne evidens bør baseres på en systematisk syntese af den publicerede litteratur.

Ansøger opfordres til at gå i dialog med Behandlingsrådets sekretariat, hvis det ikke er muligt at basere sin *cost-utility* analyse på EQ-5D-5L data med henblik på at finde den bedste alternative tilgang.

3.4. Mapping

Hvis der ikke eksisterer EQ-5D-5L data på effekten af den undersøgte sundhedsteknologi, kan ansøger prædiktere forventede EQ-5D-5L-spørgeskemabesvarelser ud fra andre generiske, præferencebaserede instrumenter, der er anvendt i studierne af teknologien. Dette kan dog ske kun ske, hvis der eksisterer en publiceret, valideret *mapping*-algoritme mellem det anvendte instrument og EQ-5D-5L-spørgeskemaet.

Hvis der i de kliniske studier er anvendt sygdomsspecifikke instrumenter til vurdering af helbredsrelateret, kan ansøger prædiktere forventede EQ-5D-5L besvarelser på baggrund af disse, hvis der eksisterer en publiceret, valideret *mapping*-algoritme herfra. Hvis der både er anvendt generiske, præferencebaserede instrumenter og sygdomsspecifikke instrumenter, anbefaler Behandlingsrådet ansøger at prædiktere EQ-5D-5L besvarelserne med udgangspunkt i de generiske instrumenter.

Hvis det har været nødvendigt at prædiktere EQ-5D-5L besvarelser, skal ansøger begrunde valg af og tydeliggøre metoden, der er anvendt til prædiktionen. Hvis det er muligt, skal ansøger sammenholde de prædikterede data på den helbredsrelaterede livskvalitet med eventuelt publicerede

data på helbredsrelateret livskvalitet for den undersøgte patientpopulation. Se [NICE DSU technical support document 12](#) for en detaljeret beskrivelse af metoderne, der kan benyttes hertil.

3.5. Anvendelse af litteraturbaserede data på helbredsrelateret livskvalitet

Det kan ske, at der ikke er indhentet data på helbredsrelateret livskvalitet i forbindelse med studier af den undersøgte sundhedsteknologi og/eller nogle af de helbredsstadier, der er inkluderet i den sundhedsøkonomiske model. Det er også muligt, at ansøger vurderer, at den evidens, der haves, er utilstrækkelig til at understøtte den sundhedsøkonomiske analyse.

I disse tilfælde kan ansøger potentielt estimere den helbredsrelaterede livskvalitet fra anden videnskabelig litteratur. Denne situation kan opstå, hvis den undersøgte sundhedsteknologi f.eks. udskyder senkomplikationer af en sygdom, såsom blodpropper, og hvor der i de kliniske studier er dokumenteret forekomsten af blodpropper, men ikke indhentet data på den helbredsrelaterede livskvalitet for patienterne. Her kan det blive relevant at basere estimater på den helbredsrelaterede livskvalitet for de patienter, der har haft en blodprop, med udgangspunkt i litteraturen. Derved relaterer disse estimater sig ikke direkte til den undersøgte sundhedsteknologi, men i højere grad senkomplikationen blodpropper, men estimaterne kan fortsat anvendes i modellen. Hvis påvirkning af helbredsrelateret livskvalitet inkluderes i modellen i form af litteraturbaserede data, skal ansøger redegøre for, hvordan dette er gjort i modelbeskrivelsen i Bilag 10.5 til ansøgningskabelonen.

Behandlingsrådet anbefaler at litteraturbaserede data på helbredsrelateret livskvalitet så vidt muligt baseres på EQ-5D-5L spørgeskemaet.

3.6. Aldersjustering af helbredsrelateret livskvalitet

Det kan ofte blive nødvendigt at aldersjustere data på helbredsrelateret livskvalitet i forbindelse med stigende alder. Hvis den helbredsrelaterede livskvalitet antages af falde eller stige over tid, skal ansøger beskrive hvordan og hvorfor, samt hvordan det er inkorporeret i den sundhedsøkonomiske analyse.

Hvis den gennemsnitlige alder på den studiepopulation, hvorpå der haves data, afviger fra den forventede alder på den danske patientpopulation i betydelig grad, bør ansøger også aldersjustere de observerede data på den helbredsrelaterede livskvalitet, så de i højere grad reflekterer den forventede danske patientpopulation. Hvis data på helbredsrelateret livskvalitet ikke justeres for alder, hvor der er evidens for dette burde gøres, skal ansøger argumentere for dette og beskrive, hvordan det forventeligt påvirker resultaterne af den sundhedsøkonomiske analyse.

Ansøger skal i udgangspunkt foretage aldersjusteringen ved brug af en multiplikativ metode. Denne metode kan ses eksemplificeret i [NICE DSU technical support document 12](#).

4. Referencer

1. J.J. Caro, A.H. Briggs, U. Siebert, K.M. Kuntz, Modeling good research practices-overview: A report of the ISPOR-SMDM modeling good research practices task force-1, Med. Decis. Mak. 32 (2012) 667–677. <https://doi.org/10.1177/0272989X12454577>.
2. A. Briggs, M.J. Schulpher, K. Claxton, Decision Modelling for Health Economic Evaluation, 1st ed., Oxford University Press, Oxford, 2006.
3. M. Drummond, M.J. Schulpher, K. Claxton, G.L. Stoddart, G.W. Torrance, Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes, 4th ed., Oxford University Press, Oxford, 2015.
4. J. Fox-Rushby, J. Cairns, Economic Evaluation, Open University Press, 2005.

5. S.J. Whitehead, S. Ali, Health outcomes in economic evaluation: The QALY and utilities, *Br. Med. Bull.* 96 (2010) 5–21. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldq033>.
6. C.E. Jensen, S.S. Sørensen, C. Gudex, M.B. Jensen, K.M. Pedersen, L.H. Ehlers, The Danish EQ-5D-5L Value Set: A Hybrid Model Using cTTO and DCE Data, *Appl. Health Econ. Health Policy.* (2021). <https://doi.org/10.1007/s40258-021-00639-3>.