

Instruktioner til virksomheder

Dette er ansøgningsskemaet til indsendelse af dokumentation til Medicinrådet som led i vurderingsprocessen for et nyt lægemiddel eller en indikationsudvidelse. Ansøgningsskemaet er ikke udtømmende.

Vær opmærksom på følgende krav:

- Ved udarbejdelse af ansøgningen skal virksomheder overholde den aktuelle version af Medicinrådets [metodevejledning](#).
- Anvend altid den aktuelle (senest opdaterede) version af dette ansøgningsskema downloadet fra [Medicinrådets hjemmeside](#).
- Overskrifter, underoverskrifter og bilag må ikke fjernes. Tabeller må ikke fjernes eller redigeres, medmindre det udtrykkeligt er angivet i teksten.
- Tekst i gråt og [i klammer] er kun eksempler og skal slettes.
- Alle afsnit i ansøgningsskemaet skal udfyldes. Hvis et afsnit eller bilag ikke er relevant, angives "ikke relevant" (N/A) og årsagen.
- Ansøgningens hovedtekst må ikke være længere end 100 sider (inkl. titelsiden, kontaktoplysninger, indholdsfortegnelse og referencer - ekskl. bilag).
- Formateringen må ikke ændres, og alle krydsreferencer skal virke.
- Alle ansøgninger skal overholde reglerne om databeskyttelse. Få flere oplysninger om Medicinrådets datapolitik [her](#).
- Man kan indsende både dansksprogede og engelsksprogede ansøgninger.

Vurderingsprocessen påbegyndes ikke, før alle krav er opfyldt.

Dokumentation, der skal indsendes

Følgende dokumentation skal sendes til Medicinrådets e-mail:

medicinraad@medicinraadet.dk.

- Ansøgning i Word-format*
- Ansøgning i PDF-format*
- Sundhedsøkonomisk model, herunder budgetkonsekvensmodel i én Excel-fil med fuld adgang til programmeringskoden. Modellen skal indeholde relevante ark fra Medicinrådets Excel-skabelon "Nøgletalsoplysninger inkl. generel dødelighed for den danske befolkning" på [Medicinrådets hjemmeside](#).
- Den europæiske offentlige vurderingsrapport (EPAR) skal vedlægges. Medsend et udkast, hvis den endelige version ikke er publiceret ved ansøgningstidspunktet, og eftersend den færdige version så hurtigt som muligt.

Fortrolige oplysninger og blænding

Medicinrådet offentliggør ansøgningen (inkl. eventuelle bilag) på Medicinrådets hjemmeside sammen med anbefalingen.

Ansøger har mulighed for blænde eventuelle fortrolige oplysninger i ansøgningen inkl. eventuelle bilag.

Ansøgningen og evt. notat/bilag

Hvis der er fortrolige oplysninger i ansøgningen eller notat/bilag, skal virksomheden indsende to udgaver af både ansøgning og evt. notat/bilag:

- én version til Medicinrådets sagsbehandling, hvor de fortrolige oplysninger er markeret med **gul markering**.
- én version til offentliggørelse på Medicinrådets hjemmeside, hvor de fortrolige oplysninger er blændet med sort markering. Medicinrådet offentliggør denne version.

Det er lægemiddelvirksomhederne, der skal sikre sig, at blændingen er tilstrækkelig, så de fortrolige oplysninger ikke kan læses ved eventuel redigering af dokumentet.

Derfor skal ansøger sikre, at de fortrolige oplysninger er blændet tilstrækkeligt i forhold til offentliggørelse på Medicinrådets hjemmeside. Det kan for eksempel gøres ved at dække den tekst/oplysning, der skal blændes, med sort markering og samtidig erstatte den underliggende tekst med krydser ("XXX"), så tekst/oplysninger ikke kan læses i forbindelse med redigering af dokumentet.

Læs om blænding af fortrolige oplysninger på [Medicinrådets hjemmeside](#).

Om makroer i Excel

På grund af it-sikkerhedskrav skal Excel-filer, der indeholder makroer, godkendes og signeres af ansøgeren før indsendelse til Medicinrådet. Få flere oplysninger [her](#).



Versionslog

Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.4	10 september 2024	Afsnit 3.4 og 3.4.1: ny information om ATMP (Advanced Therapy Medicinal Products). Afsnit 6.1.1 samt 8.1: opdatering af tekst angående data-cut. Afsnit 4, 8, 10 og 12: Præcisering af information om omkostningsminimeringsanalyse.
1.3	5. juli 2024	Afsnit 11: Præcisering af information om omkostninger. Ændringer til tabel 26 og 30.
1.2	1. juni 2024	Præcisering af information om blanding af fortrolige oplysninger, præcisering af information om EPAR, præcisering af oplysninger om informationssøgning og ændringer af teksten vedr. omkostninger. Ny information om fælles nordiske vurderinger er tilføjet.
1.1	3. november 2023	Præcisering af begreber nytteværdi / disutility i bl.a. afsnit 10. Tabel 26 er ny.
1.0	1. september 2023	Ansøgningskemaet på dansk er lagt på Medicinrådets hjemmeside.



Ansøgning om vurdering af < lægemiddel> til <indikation>

Farveskema til tekstfremhævning	
Farve på fremhævet tekst	Definition af fremhævet tekst
	Fortrolige oplysninger
[Andet]	[Definition af farvekode]



Kontaktoplysninger

Kontaktoplysninger

Virksomhed [Navn på den ansøgende virksomhed]

Navn

Titel

Telefonnummer [Inkluder landekode]

E-mail

Navn (ekstern repræsentation) [Navn/virksomhed]

Titel

Telefonnummer [Inkluder landekode]

E-mail

[Hvis en virksomhed ønsker at bruge ekstern repræsentation i forbindelse med ansøgningen om vurdering af et nyt lægemiddel/indikationsudvidelse, skal [denne fuldmagt](#) udfyldes og sendes til medicinraadet@medicinraadet.dk.]



Indholdsfortegnelse

Instruktioner til virksomheder	1
Versionslog	1
Kontaktoplysninger	2
Tabeller og figurer	6
Forkortelser	6
1. Oplysninger om lægemidlet	7
2. Oversigtstabel	8
3. Patientpopulation, intervention, valg af komparator(er) og relevante effektmål	9
3.1 Sygdommen	9
3.2 Patientpopulation	9
3.3 Nuværende behandlingstilbud	10
3.4 Intervention	11
3.4.1 Beskrivelse af ATMP	11
3.4.2 Interventionen i forhold til dansk klinisk praksis	12
3.5 Valg af komparator(er)	12
3.6 Omkostningseffektivitet af komparator(er)	13
3.7 Relevante effektmål	13
3.7.1 Definition af effektmål inkluderet i ansøgningen	13
4. Sundhedsøkonomisk analyse	15
4.1 Modelstruktur	15
4.2 Modelkarakteristika	15
5. Oversigt over litteratur	17
5.1 Litteratur anvendt til den kliniske vurdering	17
5.2 Litteratur anvendt til vurdering af helbredsrelateret livskvalitet	18
5.3 Litteratur anvendt til input i den sundhedsøkonomiske model	19
6. Effekt	21
6.1 Effekt af [intervention] sammenlignet med [komparator] til [patientpopulation]	21
6.1.1 Relevante studier	21
6.1.2 Sammenlignelighed af studier	23
6.1.2.1 Sammenlignelighed af patienter på tværs af studier	23



6.1.3	Sammenlignelighed af studiepopulation(er) med danske patienter, der er egnede til behandling	24
6.1.4	Effekt – resultater pr. [studienavn 1].....	24
6.1.5	Effekt – resultater pr. [studienavn 2].....	25
7.	Komparative analyser af effekt.....	25
7.1.1	Forskelle i definitioner af effektmål mellem studierne.....	25
7.1.2	Syntesemetode	25
7.1.3	Resultater fra den komparative analyse	26
7.1.4	Effekt – resultater pr. [effektmål]	27
8.	Modellering af effekt i den sundhedsøkonomiske analyse	27
8.1	Præsentation af effektdata fra den kliniske dokumentation, der anvendes i modellen	27
8.1.1	Ekstrapolering af effektdata	28
8.1.1.1	Ekstrapolering af [effektmål 1]	28
8.1.1.2	Ekstrapolering af [effektmål 2]	29
8.1.2	Beregning af transitionssandsynligheder	29
8.2	Præsentation af effektdata fra [yderligere dokumentation]	30
8.3	Modellerings effekter af efterfølgende behandlinger	30
8.4	Andre antagelser vedrørende effekt i modellen.....	30
8.5	Oversigt over den modellerede gennemsnitlige behandlingstid og -tid i modellens helbredsstadier	30
9.	Sikkerhed.....	31
9.1	Sikkerhedsdata fra den kliniske dokumentation.....	31
9.2	Sikkerhedsdata fra ekstern litteratur anvendt i den sundhedsøkonomiske model	34
10.	Dokumentation af helbredsrelateret livskvalitet	36
10.1	Helbredsrelateret livskvalitet [opret et underafsnit for hvert af de anvendte instrumenter til helbredsrelateret livskvalitet].....	36
10.1.1	Studiedesign og måleinstrument	37
10.1.2	Dataindsamling	37
10.1.3	Resultater for helbredsrelateret livskvalitet	38
10.2	Nytteværdier anvendt i den sundhedsøkonomiske model.....	39
10.2.1	Beregning af nytteværdier	39
10.2.1.1	Mapping.....	39
10.2.2	Beregning af disutility-værdier	40
10.2.3	Resultater af nytteværdier.....	40
10.3	Nytteværdier målt i andre studier end dem, der danner grundlag for relativ effekt.....	41
10.3.1	Studiedesign.....	41
10.3.2	Dataindsamling	41
10.3.3	Resultater for helbredsrelateret livskvalitet	41



10.3.4	Resultater for nytteværdier	41
11.	Ressourceforbrug og tilknyttede omkostninger	43
11.1	Lægemidler - intervention og komparator	43
11.2	Lægemidler - co-administration.....	44
11.3	Administrationsomkostninger	44
11.4	Omkostninger til sygdomshåndtering.....	44
11.5	Omkostninger forbundet med håndtering af uønskede hændelser	45
11.6	Efterfølgende behandlingsomkostninger	46
11.7	Patientomkostninger	46
11.8	Andre omkostninger (f.eks. omkostninger til hjemmesygeplejersker, omkostninger til ambulans rehabilitering og palliativ pleje).....	47
12.	Resultater	47
12.1	Oversigt over base case	47
12.1.1	Base case-resultater	48
12.2	Følsomhedsanalyser	49
12.2.1	Deterministiske følsomhedsanalyser	49
12.2.2	Probabilistiske følsomhedsanalyser.....	50
13.	Budgetkonsekvensanalyse	51
14.	Liste over eksperter	53
15.	Referencer	54
Appendix A.	Studiekarakteristika.....	55
Appendix B.	Resultater vedr. effekt pr. studie	57
Appendix C.	Komparativ analyse af effekt	59
Appendix D.	Ekstrapolering	61
D.1	Ekstrapolering af [effekt mål 1]	61
D.1.1	Datainput	61
D.1.2	Model	61
D.1.3	Proportionale hazarder	61
D.1.4	Vurdering af statistisk fit (AIC og BIC)	61
D.1.5	Vurdering af visuel fit	61
D.1.6	Vurdering af hazard-funktioner	61
D.1.7	Validering og diskussion af ekstrapolerede kurver	62
D.1.8	Justering af baggrunds dødelighed	62
D.1.9	Justering for behandlingsskift/overkrydsning.....	62
D.1.10	Aftagende effekt	62
D.1.11	Kureringspunkt.....	62
D.2	Ekstrapolering af [effekt mål 2]	62



Appendix E. Alvorlige uønskede hændelser	63
Appendix F. Helbredsrelateret livskvalitet	64
Appendix G. Probabilistiske følsomhedsanalyser.....	65
Appendix H. Litteratursøgninger for den kliniske vurdering.....	66
H.1 Effekt og sikkerhed af intervention og komparator(er)	66
H.1.1 Søgestrategier	67
H.1.2 Systematisk valg af studier.....	68
H.1.3 Ekskluderede fuldttekstreferencer.....	69
H.1.4 Kvalitetsvurdering	69
H.1.5 Ikke-offentliggjorte data	69
Appendix I. Litteratursøgninger for helbredsrelateret livskvalitet	70
I.1 Helbredsrelateret livskvalitet.....	70
I.1.1 Søgestrategier	71
I.1.2 Kvalitetsvurdering og generaliserbarhed af estimater	72
I.1.3 Ikke-offentliggjorte data	72
Appendix J. Litteratursøgninger for input til den sundhedsøkonomiske model	73
J.1 Ekstern litteratur til input i den sundhedsøkonomiske model	73
J.1.1 Eks. systematisk søgning efter [...].	73
J.1.2 Eks. målrettet litteratursøgning efter [estimer]	73

Tabeller og figurer

[Indsæt en liste over alle tabeller og figurer med sidehenvisninger].

Forkortelser

[Indsæt en liste over alle forkortelser, der bruges i denne ansøgning].



1. Oplysninger om lægemidlet

Lægemiddelinformationer

Handelsnavn

Generisk navn

Indikation som formuleret af Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) [EMA-indikation]

Indehaver af markedsføringstilladelse i Danmark

ATC-kode

Kombinationsbehandling og/eller samtidig behandling

(Forventet) Dato for EU-godkendelse

Har lægemidlet fået en betinget markedsføringstilladelse? [Hvis ja, angives de specifikke forpligtelser for den betingede markedsføringstilladelse, herunder forfaldsdato]

Har lægemidlet været i 'accelerated assessment' hos EMA?

Har lægemidlet 'orphan drug designation'? (medtag dato)

Andre indikationer godkendt af EMA [I tilfælde af flere indikationer kan disse angives i tabelform i et særskilt bilag]

Andre indikationer, der er blevet evalueret af Medicinrådet (ja/nej) [I tilfælde af flere indikationer kan disse angives i tabelform i et særskilt bilag]

Fælles nordisk vurdering (JNHB) Er den nuværende behandlingspraksis ens på tværs af de nordiske lande (DK, FI, IS, NO, SE)? [ja/nej]
Er produktet egnet til en fælles nordisk vurdering? [ja/nej]
Hvis ikke, hvorfor?

Udlevering BEGR/NBS

Emballage – typer, størrelser/antal enheder og koncentrationer



2. Oversigtstabel

Udfyld tabellen nedenfor, højst 2 sider.

Oversigt	
Indikation, der er relevant for vurderingen	[Angiv, hvis der er afvigelser fra EMA-indikationen, og uddyb]
Doseringsregime og administrationsform	
Valg af komparator	
Prognose med aktuell behandling (komparator)	[Beskriv kort den forventede prognose (progredierende eller stabil sygdom). Medfører det nedsat forventet levetid og/eller nedsat helbredsrelateret livskvalitet? Angiv medianoverlevelse eller overlevelseshastighed fra den danske befolkning, hvis det er relevant].
Type af dokumentation til den kliniske evaluering	[<i>Head-to-head</i> studie eller indirekte sammenligning (ITC, NMA, MAIC, andet)]
Vigtigste effektmål (forskel/forbedring sammenlignet med komparator)	[Indsæt resultater for maksimalt 3-4 effektmål med størst betydning for vurderingen]
Vigtigste alvorlige uønskede hændelser for interventionen og komparatoren	[Angiv de mest betydningsfulde alvorlige uønskede hændelser og frekvensen for både intervention og komparator(er)]
Konsekvens for helbredsrelateret livskvalitet	Klinisk dokumentation: [Angiv værktøjet, og medtag et dataestimat med konfidensinterval] Sundhedsøkonomisk model: [Lige, bedre eller værre end komparator]
Type af sundhedsøkonomisk analyse, der indsendes	Analysetype (cost-utility, omkostningsminimering osv.) Modeltype (Markov-model, partitioned survival model osv.)
Datakilder, der bruges til at modellere klinisk effekt	
Datakilder, der bruges til at modellere den helbredsrelaterede livskvalitet	
Vundne leveår	XX år



Oversigt	
Vundne QALY	XX QALY
Inkrementelle omkostninger	XX DKK
ICER (DKK/QALY)	XXX DKK/QALY
Usikkerhed forbundet med ICER-estimatet	[Beskriv de modelantagelser, der har den største indflydelse på de inkrementelle omkostninger og vundne QALY]
Antal egnede patienter i Danmark	Incidens: Prævalens:
Budgetkonsekvens (i år 5)	

3. Patientpopulation, intervention, valg af komparator(er) og relevante effektmål

[Udfyld følgende afsnit i henhold til afsnit 2.1, 2.2, 2.3 og 2.4 i Medicinrådets [metodevejledning](#).

3.1 Sygdommen

[Beskriv sygdommen, herunder (1-3 sider med figurer):

- Patofysiologien.
- Den kliniske præsentation af/symptomer på sygdommen.
- Prognose/sygdomsudvikling med udgangspunkt i den danske patientpopulation. Angiv prognosen med de aktuelle behandlingstilbud.
- Sygdommens indflydelse på patienternes funktionsevne og helbredsrelaterede livskvalitet.

Beskrivelsen af sygdommen skal give læseren tilstrækkelig baggrundsinformation til at forstå den resterende del af ansøgningen, men skal holdes kort og præcis].

3.2 Patientpopulation

[Beskriv den danske patientpopulation, som er relevant for denne ansøgning (1-3 sider med tabeller).



Såfremt visse patientkarakteristika påvirker behandlingens prognose eller effektivitet, skal forekomsten af disse faktorer beskrives i den danske patientpopulation.

Er ansøgningen rettet mod en subgruppe af patienter inden for indikationen? Beskriv subgruppen, og giv en begrundelse for valget af subgruppen.

Angiv incidens og prævalens i Danmark i de sidste 5 år i Tabel 1 med referencer].

Tabel 1. Incidens og prævalens i de seneste 5 år

År	[Indeværende år minus 5]	[Indeværende år minus 4]	[Indeværende år minus 3]	[Indeværende år minus 2]	[Indeværende år minus 1]
Incidens i Danmark					
Prævalens i Danmark					
Global prævalens *					

* For små patientpopulationer beskrives også den globale prævalens.

[Angiv de patientpopulationer, der er omfattet af denne ansøgning, herunder eventuelle subgrupper. Udfyld Tabel 2 med forventet antal patienter. Anfør kilde(r) til de angivne oplysninger].

Tabel 2. Estimer for antallet af patienter, der er egnede til behandling

År	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Antal patienter i Danmark, som er egnede til behandling i de kommende år					

3.3 Nuværende behandlingstilbud

[Beskriv den aktuelle behandlingsalgoritme og behandlingstilbud i dansk klinisk praksis, herunder mulige efterfølgende behandlinger, hvis det er relevant. Illustrer eventuelt behandlingsalgoritmen med et diagram. Der bør henvises til danske retningslinjer for behandling, hvis de er tilgængelige. Inkluder en kort beskrivelse af den forventede prognose med de nuværende behandlinger.]



3.4 Intervention

[Angiv oplysningerne i tabellen nedenfor, og beskriv interventionen, herunder virkningsmekanismen. Hvis lægemidlet har modtaget en betinget godkendelse, redegøres der for betingelserne.]

Oversigt over interventionen	
Indikation, der er relevant for vurderingen	[Angiv, hvis der er afvigelser fra EMA-indikationen, og uddyb]
ATMP	[Hvis der er tale om Advanced Therapy Medicinal Product, angiv typen og uddyb i afsnit 3.4.1 efter tabellen]
Administrationsform	
Dosering	
Dosering i den sundhedsøkonomiske model (herunder relativ dosisintensitet)	
Skal lægemidlet administreres sammen med anden medicin?	
Behandlingsvarighed/-kriterier for behandlingsophør	
Nødvendig monitorering, både under administration og i behandlingsperioden	
Behov for diagnostik eller andre test (f.eks. <i>companion diagnostic</i>). Hvordan er disse inkluderet i modellen?	[Anvendes testen i øjeblikket i dansk klinisk praksis?]
Pakningsstørrelse(r)	

3.4.1 Beskrivelse af ATMP

[Beskriv teknologien. Fx vektortype, viden om effektvarighed, risiko for immunreaktioner, krydsreaktivitet, integration i værtscellens DNA, risiko for at overføre vektor til partner, foster ved graviditet, særlige forholdsregler mv.]

Skriv N/A, hvis det ikke er relevant.]



3.4.2 Interventionen i forhold til dansk klinisk praksis

[Beskriv, hvor i behandlingsalgoritmen/behandlingsforløbet interventionen forventes at blive anvendt, og beskriv, hvordan nuværende klinisk praksis vil blive ændret. Beskriv, om indførelse af interventionen vil erstatte lægemidler eller behandlinger, der i øjeblikket anvendes i klinisk praksis, eller om det vil udgøre et yderligere behandlingstilbud i behandlingsalgoritmen.

I nogle tilfælde kan det være relevant at sammenligne forskellige behandlingssekvenser. Det betyder ikke kun, at det nye lægemiddel og komparatoren adskiller sig i det samlede behandlingsforløb. Det betyder også, at indførelse af det nye lægemiddel vil medføre ændringer i andre behandlingslinjer i det samlede behandlingsforløb. Beskriv i disse tilfælde behandlingssekvenserne detaljeret.

Hvis interventionen er forbundet med diagnostiske test og metoder til patient-selektering, som ikke anvendes rutinemæssigt i dansk klinisk praksis, uddybes det her.]

3.5 Valg af komparator(er)

[Komparator(er) er det eller de behandlingsalternativer, som det nye lægemiddel skal sammenlignes med. Valget af komparator bør altid være det eller de lægemidler eller anden behandling (herunder forebyggende og palliative behandlinger) i dansk klinisk praksis, der repræsenterer den aktuelle standardbehandling. Valg af komparator skal foretages i henhold til afsnit 3.3 og 3.4.

Angiv, hvilke komparatorer der er inkluderet i ansøgningen. Begrund inklusionen, hvis den valgte komparator i øjeblikket ikke indgår i dansk klinisk praksis. Hvis der ikke findes et eksisterende behandlingsalternativ til sygdommen, vil komparatoren være monitorering, placebo eller ingen behandling. Angiv, om nogen af komparatorerne anvendes uden at have EMA-indikation til den pågældende sygdom (off-label).

I tilfælde, hvor der er flere standardbehandlingsalternativer i dansk klinisk praksis, skal de inkluderes som komparatorer i ansøgningen. I tilfælde, hvor Medicinrådet har besluttet, at flere behandlinger er ækvivalente, skal interventionen kun sammenlignes med en af de ækvivalente behandlinger.

Inkluder altid hver komparator enkeltvist. Det betyder, at ansøger ikke kan kombinere data fra to eller flere behandlingsalternativer og indberette det som den gennemsnitlige effekt eller gennemsnitlige omkostninger i den sundhedsøkonomiske analyse.

I tilfælde, hvor den patientgruppe, der anvendes til sammenligning, kan have modtaget et af flere behandlingsalternativer, f.eks. *Investigator's choice*, vil det ikke altid være muligt at vurdere behandlingsalternativer enkeltvist. Beskriv og begrund, hvis sådanne behandlingsalternativer anvendes som enkeltstående komparatorer.

Angiv følgende oplysninger for alle de inkluderede komparatorer. Hvis der er inkluderet mere end én komparator i ansøgningen, kopieres/indsættes tabellen for hver enkelt komparator.]



Oversigt over komparator
Generisk navn
ATC-kode
Virkningsmekanisme
Administrationsform
Dosering
Dosering i den sundhedsøkonomiske model (herunder relativ dosisintensitet)
Bør lægemidlet administreres sammen med anden medicin?
Behandlingsvarighed/-kriterier for behandlingsophør
Behov for diagnostik eller andre test (f.eks. <i>companion diagnostic</i>)
Pakningsstørrelse(r)

3.6 Omkostningseffektivitet af komparator(er)

[Angiv, om komparatoren tidligere er blevet vurderet og anbefalet af Medicinrådet.

Hvis komparatoren ikke er vurderet af Medicinrådet, skal ansøger inkludere en supplerende analyse, hvori der sammenlignes med en komparator, der med rimelighed kan antages at være omkostningseffektiv, f.eks. placebo. For yderligere oplysninger henvises til afsnit 2.4.2 i Medicinrådets [metodevejledning](#).

3.7 Relevante effektmål

3.7.1 Definition af effektmål inkluderet i ansøgningen

[Definer de effektmål, der anses for relevante og nødvendige for at evaluere effekten af interventionen sammenlignet med komparatoren. Beskriv baggrunden for de valgte effektmål.

Alle effektmål, der er inkluderet i ansøgningen, skal defineres i Tabel 3. Effektmål, For hvert effektmål beskrives definitionen (operationalisering), dataindsamlingsmetoder,



tidspunkt for dataindsamling og analysemetode, herunder håndtering af manglende værdier. Hvis effektmålet anvender en skala, skal det angives, hvordan denne er valideret. Hvis der anvendes en responsanalyse, skal responsdefinitionen, angives og begrundes. Den nødvendige detaljeringsgrad afhænger af effektmålet (se eksempeltekst i Tabel 3).

I forbindelse med intermediære effektmål, surrogat-effektmål, eller hvis effektmålene er indbyrdes sammenhængende, skal det dokumenteres, hvordan effektmålene relaterer sig til de direkte endepunkter. Redegør for, hvordan forholdet blev estimeret, hvilke kilder der blev anvendt, og hvordan kilderne blev identificeret (f.eks. systematisk litteraturgennemgang (SLR)).]

Tabel 3. Effektmål, der er relevante for ansøgningen

Effektmål	Tidspunkt*	Definition	Hvordan blev effektmålet undersøgt (dataindsamlingsmetode)
[Effektmål 1] [Inkluderet studie 1]		[Angiv definition anvendt i studierne]	
Samlet overlevelse (OS) [Inkluderet studie 1]		OS defineres som tiden fra randomisering til dødsfald af enhver årsag. OS defineres som tiden fra første behandling, der er registreret i register X, til datoen for dødsfald uanset årsag.	
ASAS40 [Inkluderet studie 1]	Uge 12	Andel af patienter, der opnåede ASAS40. Et ASAS40-respons blev defineret som en $\geq 40\%$ forbedring og en absolut forbedring fra baseline på ≥ 2 enheder (område 0-10) i ≥ 3 af følgende fire domæner: Patientens globale vurdering af sygdomsaktivitet (0-10 cm VAS), smerter (totale rygsmerter, 0-10 cm VAS), funktion (BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), 0-10 cm VAS [kilde XX] og inflammation/morgenstivhed (middelscore for punkt 5 og 6 i BASDAI) (0-10 cm VAS)) uden forværring i det	ASAS40 blev evalueret af studieansvarlig ved hvert studiebesøg.



Effektmål	Tidspunkt*	Definition	Hvordan blev effektmålet undersøgt (dataindsamlingsmetode)
		resterende domæne [kilde YY].	

* Tidspunkt for dataindsamling anvendt i analyse (opfølgningstid for *time-to-event* effektmål)

Validiteten af effektmål

[For alle effektmål angives det, om validiteten af effektmålet er blevet undersøgt, og hvordan. Angiv referencer – tidligere vurderinger fra Medicinrådet accepteres som referencer. Hvis der anvendes et instrument eller en skala, skal det beskrives, om det er valideret for den relevante population, og skalaen og den mindste klinisk relevante forskel skal beskrives i forhold til referencen.

Hvis der anvendes kompositte effektmål, skal baggrunden for gruppering af målene tydeligt beskrives, herunder om der er international konsensus om det kompositte effektmål, og om der er tilgængelige oplysninger om de enkelte effektmål.]

4. Sundhedsøkonomisk analyse

[Udfyld dette afsnit i henhold til afsnit 6 i [metodevejledningen](#). Beskriv og begrund valget af sundhedsøkonomisk analyse (cost-utility-analyse eller omkostningsminimeringsanalyse). Alle inputdatakilder, der anvendes i den sundhedsøkonomiske model, skal beskrives i ansøgningen].

4.1 Modelstruktur

[Beskriv den model, der anvendes i den sundhedsøkonomiske analyse (se afsnit 6 i [metodevejledningen](#)).

Illustrer modellens struktur tydeligt med de forskellige stadier og de vigtigste karakteristika. Redegør for strukturen med udgangspunkt i det kliniske forløb, og beskriv, hvordan modelstrukturen og dens helbredsstadier afspejler sygdommen for patientpopulationen (beskrevet i afsnit 3.2).]

4.2 Modelkarakteristika

[I Tabel 4 beskrives modelkarakteristika med hensyn til population, perspektiv, *half-cycle correction*, cykluslængde, diskonteringsrente (se afsnit 6.9 i [metodevejledningen](#)), modelstruktur, komparator og omkostning, og giv en begrundelse. Teksten i kolonne 1 skal tilpasses den enkelte vurdering.]



Tabel 4. Funktioner i den sundhedsøkonomiske model

Modelfunktioner	Beskrivelse	Begrundelse
Patientpopulation	Voksne patienter med NSCLC	[Angiv, hvis der er afvigelser fra afsnit 3.2, og uddyb dette]
Perspektiv	Begrænset samfundsperspektiv	Ifølge Medicinrådets retningslinjer
Tidshorisont	Levetid (40 år)	For at registrere alle sundhedsfordele og omkostninger i tråd med Medicinrådets retningslinjer. Baseret på gennemsnitsalder ved diagnosticering i den danske befolkning (40 år). Valideret af dansk klinisk ekspert
Cykluslængde	14 dage	I overensstemmelse med behandlingscyklussens længde (dag 1 hver 14. dag)
Half-cycle correction	Ja	
Diskonteringsrente	3,5 %	Medicinrådets anvender diskonteringsrente på 3,5 % for alle år
Intervention	XX	
Komparator(er)	XX	Ifølge national behandlingsvejledning. Valideret af dansk klinisk ekspert
Effekt mål	[Anfør de effekt mål, der anvendes som effekt i modellen] OS, PFS	



5. Oversigt over litteratur

[Al essentiel litteratur, der anvendes i ansøgningen, skal præsenteres i nedenstående tabeller, dvs. intern og publiceret litteratur, der anvendes i den kliniske vurdering, helbredsrelateret livskvalitet og (som input til) den sundhedsøkonomiske model. Det omfatter endvidere evidens, der genereres fra *real-world data*, dvs. *real-world evidence* (RWE). Læs venligst Medicinrådets retningslinjer for RWE i dokumentet "[Medicinrådets RWE-vejledning-vers. 1.0 \(medicinraadet.dk\)](#)" på vores hjemmeside.

Hvis der anvendes litteratur fra NICE eller andre HTA-organer, skal der angives originale referencer, dvs. det er ikke tilstrækkeligt udelukkende at henvise til vurderingsdokumentet. Hvis data ikke stammer fra en publikation (reference), angiv da, hvilket dokument (vurderingsdokument eller committee papers) data stammer fra med henvisning til sidetal.

Som hovedregel skal der foretages en systematisk litteratursøgning for at identificere al evidens, der er relevant for denne ansøgning (effekt og sikkerhed, helbredsrelateret livskvalitet og vigtigste modelinput). Nærmere oplysninger om, hvilke databaser/kilder der er anvendt til søgningerne (f.eks. MEDLINE og CENTRAL), antallet af publikationer, der er screenet efter titel og resumé, antallet af valgte publikationer til fuldttekstscrening samt antallet af publikationer, der er identificeret som relevante for den foreliggende ansøgning, skal angives i Appendix H, Appendix I eller Appendix J i henhold til afsnit 3 i [metodevejledningen](#). Hvis oplysningerne om den kliniske vurdering og sundhedsøkonomiske analyse udelukkende kommer fra ét *head-to-head*-studie med den relevante komparator for dansk klinisk praksis, kan litteratursøgningen efter effekt- og sikkerhedsstudier udelades.

I de tilfælde, hvor der ikke er foretaget en systematisk litteratursøgning, skal baggrunden for manglende systematisk litteratursøgning begrundes. Hvis der anvendes litteratur, der er identificeret via ikke-systematiske/målttede søgninger (f.eks. targeted search, desk research o.l.), skal søgningerne dokumenteres i relevante appendix (Appendix H, Appendix I eller Appendix J). Se nærmere detaljer i appendix.

Hvis der anvendes eksisterende SLR, skal disse tilpasses den foreliggende ansøgning. Se Appendix H angående kravene.]

5.1 Litteratur anvendt til den kliniske vurdering

[Angiv, om der er foretaget en litteratursøgning, eller om ansøgningen er baseret på et *head-to-head*-studie med en komparator, der er relevant for dansk klinisk praksis.

Litteratursøgningen skal beskrives i Appendix H. I Tabel 5 anføres den litteratur, der er anvendt i den kliniske vurdering.]



Tabel 5. Relevant litteratur inkluderet i vurderingen af effekt og sikkerhed [eksempeltekst i tabel for fuld artikel, data i arkiv og konferenceabstrakt]

Reference (Fuld citering inkl. referencenummer)*	Studienavn*	NCT-identifikator	Studiedatoer (Startdato og forventet slutdato, data cut-off og forventede data cut- offs)	Anvendt ved sammenligning af*
Full paper James ND, Sydes MR, Clarke NW, et al. Systemic therapy for advancing or metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a multi-arm, multistage randomized controlled trial. <i>BJU Int.</i> 2009 Feb;103(4):464-9. [5]	STAMPEDE	NCT00268476	Start: DD/MM/ÅÅ Afslutning: DD/MM/ÅÅ Data cut-off DD/MM/ÅÅ Fremtidige data cut-offs DD/MM/ÅÅ	<intervention> vs. <komparator> til <population>
Data on file, ikke-offentliggjorte data 2023: DRUG-Z Klinisk studierapport. [2]	DRUG-Z 123	NCT12345678	Start: DD/MM/ÅÅ Afslutning: DD/MM/ÅÅ	<intervention> vs. <komparator> til <population>

* Hvis der er flere publikationer ifm. med et studie, skal alle anvendte publikationer inkluderes.

5.2 Litteratur anvendt til vurdering af helbredsrelateret livskvalitet

[Angiv, om der er foretaget en litteratursøgning, eller om data for helbredsrelateret livskvalitet, herunder nytteværdier, udelukkende er indhentet fra et head-to-head-studie med en komparator, der er relevant for dansk klinisk praksis. I de tilfælde, hvor der ikke er foretaget en systematisk litteratursøgning, skal inklusionen af litteratur og baggrunden for manglende systematisk litteratursøgning begrundes.

Litteratursøgninger (systematiske og/eller målrettede) skal beskrives i Appendix I. Angiv den litteratur, der anvendes til helbredsrelateret livskvalitet, i Tabel 6.]



Tabel 6. Relevant litteratur inkluderet for (dokumentation af) helbredsrelateret livskvalitet (se afsnit 10)

Reference (Fuld citation inkl. referencenummer)	Helbredsstadie/fald i nytteværdi (disutility)	Henvisning til sted i ansøgning, hvor dataene er beskrevet/anvendt
Forfattere. Artiklens titel. Tidsskrift. År; bind (udgave): pp. [referencenummer]	F.eks. Første linje metastatisk recidiv	

5.3 Litteratur anvendt til input i den sundhedsøkonomiske model

[Angiv, om der er foretaget en litteratursøgning for at identificere litteraturen, der anvendes til input i den sundhedsøkonomiske model. I de tilfælde, hvor der ikke er foretaget en systematisk litteratursøgning, skal inklusionen af litteratur og baggrunden for manglende systematisk litteratursøgning begrundes.

Litteratursøgninger (systematiske og/eller målrettede) skal beskrives i Appendix J. I Tabel 7 angives den litteratur, der er anvendt til input i den sundhedsøkonomiske model, uanset om studierne er anført i de foregående tabeller.]



Tabel 7. Relevant litteratur anvendt til input i den sundhedsøkonomiske model

Reference (Fuld citering inkl. referencenummer)	Input/estimat	Identifikationsmetode	Reference til sted i ansøgning, hvor dataene er beskrevet/anvendt
Forfattere. Artiklens titel. Tidsskrift. År; bind (udgave); pp. [referencenummer]	Samlet overlevelse	Måltrettet litteraturgennemgang	Afsnit 9.2. Tabel X



6. Effekt

[Udfyld dette afsnit i henhold til afsnit 4 og 5 i [metodevejledningen](#) for hver sammenligning. Hvis der indgår mere end én sammenligning i ansøgningen, dvs. på grund af mere end én komparator eller mere end én population, skal afsnit 6 til 9 kopieres/indsættes for hver sammenligning.]

6.1 Effekt af [intervention] sammenlignet med [komparator] til [patientpopulation]

6.1.1 Relevante studier

[Præsenter alle studier, der er anvendt i sammenligningen i Tabel 8, herunder RWE-studier (*real-world evidence*). Angiv, om populationen i ansøgningen er en subpopulation i studiet og i givet fald, om subpopulationen var defineret i studieprotokollen på forhånd. Angiv hvilke(t) data-cut fra studiet anvendes i ansøgningen, hvad den mediane opfølgningstid er og hvorvidt data-cuttet var prædefineret. Alle kliniske data, som anvendes i ansøgningen, skal som udgangspunkt stamme fra det seneste tilgængelige prædefinerede data-cut. Alle studierne skal beskrives nærmere i Appendix A.]



Table 8. Oversigt over studiedesign for studier inkluderet i sammenligningen

Studienavn, NCT-nummer (reference)	Studiedesign	Studiets varighed	Patientpopulation	Intervention	Komparator	Effekt mål og opfølgningstid
Studie 1	Randomiseret fase III/ublandet/placebokontrol/aktiv komparator			Behandling, administration, dosering	Behandling, administration, dosering	[Alle primære og sekundære effekt mål i studiet skal angives. Angiv opfølgningsperioder for hvert effekt mål eller median opfølgningstid for <i>time-to-event</i> effekt mål. Angiv om opfølgningsperioden var prædefineret.]
Studienavn, NCTxxxx (reference til publikation(er))	Randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret, fase III-studie med lægemiddel X versus placebo.	12-ugers dobbeltblændet periode efterfulgt af 40 ugers ublandet periode (i alt 52 uger). Patienter, der blev randomiseret til placebo, skiftede til lægemiddel X uden blænding efter uge 12.	Behandlingsnaive patienter med aktiv sygdom og ufuldstændig respons på konventionel behandling.	Lægemiddel X (subkutan administration), 90 mg uge 0, 4, 8, 12, herefter hver 12. uge.	Lægemiddel X, der matcher placebo (subkutan) uge 0, 4, 8, 12, herefter hver 12. uge.	ACR20-respons (uge 24), ACR50-respons (uge 24), ACR70-respons (uge 24), PASI75-respons (uge 24), PASI90-respons (uge 24), PASI100-respons (uge 24), kropsareal berørt af psoriasis (uge 24), HAQ-DI-score (uge 24), SF-36 PCS-score (uge 24), mTSS-score (uge 24), Leeds Enthesitis Index (LEI)-score (uge 24), Leeds Dactylitis Index-Basic (LDI_B)-score (uge 24), Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI) (uge 24).



6.1.2 Sammenlignelighed af studier

[Adressér eventuelle forskelle mellem de inkluderede studier, og beskriv, hvordan forskelle håndteres i sammenligningen mellem studierne (ikke relevant for sammenligninger baseret på ét *head-to-head*-studie).]

6.1.2.1 Sammenlignelighed af patienter på tværs af studier

[Tilføj alle relevante oplysninger i Tabel 9 med baselinekarakteristika for patienter inkluderet i studierne, der er anvendt i den komparative analyse. Tilføj evt. flere rækker. Der skal angives én tabel for hver sammenligning i ansøgningen. Hvis der udføres en netværksmetaanalyse, skal baselinekarakteristika præsenteres i en særskilt tabel. Tabellen skal gøre det muligt at sammenligne baselinekarakteristika på tværs af inkluderede studier for hver sammenligning. Oplysninger om alle relevante prognostiske faktorer og effektmodifikationsfaktorer skal medtages. Hvis der anvendes *real-world data*, skal baselinekarakteristika før og efter vægtning/matchning angives.

Juster antallet af kolonner i tabellen, så det passer til antallet af inkluderede studier og studiearme (vend siden vandret for at medtage flere studier). Juster antallet af rækker for at inkludere alle relevante baselinekarakteristika.

Adressér eventuelle forskelle i baselinekarakteristika mellem forskellige studiearme og mellem studierne, og beskriv, hvordan forskelle håndteres i sammenligningen mellem studierne under tabellen.]

Tabel 9. Patienternes baselinekarakteristika i inkluderede studier til den komparative analyse af effekt og sikkerhed

[Studienavn]		[Studienavn]		[Studienavn]	
[int./komp.]	[int./komp.]	[int./komp.]	[int./komp.]	[int./komp.]	[int./komp.]
Alder					
Køn					
[karakteristika]					
[karakteristika]					
[karakteristika]					



6.1.3 Sammenlignelighed af studiepopulation(er) med danske patienter, der er egnede til behandling

[Adressér sammenlignelighed af studiepopulationen med danske patienter, der er egnede til behandling. Udfyld Tabel 10 med oplysninger om karakteristika i den relevante population i dansk klinisk praksis og de værdier, der anvendes i den sundhedsøkonomiske model. Tilføj rækker, så de passer til de relevante karakteristika.]

Tabel 10. Karakteristika i den relevante danske population og i den sundhedsøkonomiske model

	Værdi i dansk population (reference)	Værdi anvendt i sundhedsøkonomisk model (reference)
Alder		
Køn		
Patientvægt		
[karakteristika]		
[karakteristika]		

6.1.4 Effekt – resultater pr. [studienavn 1]

[Giv et resumé af de vigtigste effektresultater for hvert studie, der indgår i den komparative analyse (interventions- og komparatorstudiet). Dette gælder ikke effekt på helbredsrelateret livskvalitet, som skal afreporteres i afsnit 10.

Et kort resumé er tilstrækkeligt for studier, der er publiceret, hvorimod en mere grundig beskrivelse af data, og hvordan de er tilvejebragt, skal inkluderes, hvis resultaterne endnu ikke er offentliggjort. Angiv derudover detaljerede oplysninger om resultaterne af alle effektmål, der indgår i den komparative analyse i Appendix B. Redegør tydeligt for eventuelle uoverensstemmelser mellem publicerede data og EMA's *scientific discussion* (EPAR).

Data skal præsenteres i overensstemmelse med *intention-to-treat*-princippet, når det er muligt. Yderligere alternative præsentationer af data skal begrundes. Andelen af patienter, som er frafaldet i studiet i hver studiearm, og årsagen til frafald skal præsenteres.



Alle effektestimater skal præsenteres med konfidensintervaller (eller andre mål for usikkerhed, hvis der ikke kan beregnes konfidensintervaller), og metoden for hver analyse skal beskrives tydeligt. Det omfatter modeltype, justeringsvariabler, vægte, stratifikationsfaktorer, korrelationsstruktur (gentagne målinger), transformationer af effektmål og/eller justeringsvariabler, håndtering af manglende værdier og undtagelser.

Når det er muligt, skal både absolutte og relative forskelle vises sammen med hændelsesraterne for intervention og komparator(er) i hvert studie.

Er der overlevelsesanalyser uden konkurrerende risici, bør der udarbejdes Kaplan-Meierkurver, som også viser antallet af patienter *at risk* på forskellige tidspunkter. Derudover skal den estimerede medianoverlevelse samt den estimerede hazard ratio (HR) og de estimerede overlevelsesrater på relevante og passende tidspunkter præsenteres. For hazard ratioer skal der inkluderes en grafisk kontrol af antagelsen om proportionale hazard, f.eks. Schoenfeld-residualer. I tilfælde af konkurrerende risici skal der anvendes egnede metoder, f.eks. Aalen-Johansen-estimer, til at estimere den kumulative incidens.

Inkluder referencer til alle data. Alle effektmål, der indgår i ansøgningen, skal være anført i Appendix B.

Data for helbredsrelateret livskvalitet skal indberettes i afsnit 10.]

6.1.5 Effekt – resultater pr. [studienavn 2]

[Udfyld et afsnit for hvert studie i sammenligningen i henhold til beskrivelsen i 6.1.4.]

7. Komparative analyser af effekt

[Hvis et *head-to-head*-studie, der direkte sammenligner interventionen og komparatoren, inkluderes som den eneste dokumentation for effekt, der beskriver komparativ analyse, kan følgende afsnit udelades. I så fald, skriv 'ikke relevant'. Tabel 11 skal stadig udfyldes med resultater fra *head-to-head*-studiet.]

7.1.1 Forskelle i definitioner af effektmål mellem studierne

[Alle effektmål, der indgår i den komparative analyse, skal beskrives i afsnit 3.7. I tilfælde af uoverensstemmelser i definitionen af effektmål mellem studierne skal de beskrives her. Redegør for, hvordan forskelle blev håndteret i den komparative analyse.]

7.1.2 Syntesemetode

[Beskriv den metode, der anvendes til den komparative analyse, f.eks. metaanalyse, netværksmeta-analyse, indirekte analyse eller narrativ syntese. Valg af metode skal begrundes, og specifikke analysebeslutninger i forhold til den valgte metode skal fremgå tydeligt.]



Hvis *head-to-head*-studier kombineres i en meta-analyse, skal nærmere oplysninger om analysen angives i dette afsnit.

Hvis dokumentation for effekt og sikkerhed er baseret på en indirekte sammenligning, f.eks. en netværksmetaanalyse, skal der gives en kort beskrivelse af metoden her og en detaljeret beskrivelse af metoden i Appendix C. Anvend eventuelt tabeller og figurer.

Hvis der anvendes vægningsteknikker, f.eks. matchede justerede indirekte sammenligninger (MAIC), skal de anvendte vægte fremgå (f.eks. i form af et histogram), og den effektive prøvestørrelse skal angives. For omvendt sandsynlighedsvægtning beskrives modellen for udredning af sandsynligheder og valget af vægte (f.eks. gennemsnitlig behandlingseffekt blandt behandlede personer).

Hvis der anvendes kompositte effektmål, skal det angives, om der er tilgængelige oplysninger om individuelle effektmål.

Hvis studier eller subpopulationer er blevet udeladt fra de komparative analyser, skal udeladelsen begrundes.

Hvis den statistiske analyse er foretaget ved hjælp af metoder, der justerer for potentielle konfoundere, forskel i effektmodifikatorer, prognostiske faktorer og/eller designfunktioner (f.eks. ved regressionsmodellering, matchnings- eller vægningsteknikker), skal de variabler, der anvendes til justeringen, være tydeligt beskrevet og udspecificeret. Metoder, der anvendes til kontrol af antagelser i de statistiske analyser, skal være tydeligt angivet og beskrevet.

Overlevelsesanalyser skal indeholde Kaplan-Meier-kurver, der omfatter antallet af risikopatienter på forskellige tidspunkter. Derudover skal den estimerede medianoverlevelse samt den estimerede hazard ratio (HR) og de estimerede overlevelsesrater på relevante og passende tidspunkter præsenteres. For HR skal der medtages en grafisk kontrol af antagelsen om proportionale hazarder. Hvis der er anvendt vægningsteknikker, skal der præsenteres Kaplan-Meier-kurver og HR for den vægtede population. I tilfælde af *competing risk* skal der anvendes egnede metoder, f.eks. Aalen-Johansen-estimator, til at estimere den kumulative incidens.

[Indsæt referencer til alle data.]

7.1.3 Resultater fra den komparative analyse

[Angiv resultaterne fra de komparative analyser i Tabel 11 nedenfor. Når det er muligt, skal såvel absolutte som relative resultater præsenteres. Incidensrater for intervention og komparator skal også angives, hvor det er relevant. Alle resultater skal præsenteres med konfidensintervaller eller andet mål for usikkerhed. Tidspunktet for effektmålet skal angives.

Data skal præsenteres i overensstemmelse med intention-to-treat-princippet. Yderligere alternative præsentationer af data skal begrundes.



Overlevelsesanalyser skal indeholde en præsentation af den estimerede medianoverlevelse samt det estimerede HR og de estimerede overlevelsesserater på relevante og passende tidspunkter.

Tabellen kan justeres, så den passer til data, og der kan tilføjes yderligere kolonner.]

Table 11. Resultater fra den komparative analyse af [intervention] vs. [komparator] for [patientpopulation]

Effektmål	[Intervention] (N=x)	[Komparator] (N=x)	Resultat
[Effektmål 1], tidspunkt	[xx]	[xx]	[xx]
[Effektmål 2], tidspunkt	[xx]	[xx]	[xx]
[Effektmål 3], tidspunkt			
OS	Median: X måneder (95 % CI: X;Y)	Median: X måneder (95 % CI: X;Y)	X måneder HR: X;X (95 % CI: X;X)
Andel af patienter, der opnåede ASAS40 (uge 12)	n/N, % (95 % CI: X;Y)	n/N, % (95 % CI: X;Y)	Absolut risiko: X % Relativ risiko: X %

7.1.4 Effekt – resultater pr. [effektmål]

[Udfyld et afsnit for hvert effektmål.]

8. Modelling af effekt i den sundhedsøkonomiske analyse

Hvis der udføres en omkostningsminimeringsanalyse, kan der være dele af indeværende afsnit, der ikke er relevant at udfylde. Skriv venligst 'Ikke relevant' i de tilfælde.

8.1 Præsentation af effektdata fra den kliniske dokumentation, der anvendes i modellen

[Beskriv i dette afsnit, hvordan effekt er blevet modelleret i den sundhedsøkonomiske analyse. Det omfatter ekstrapolering af effektdata og beregning af transitionssandsynligheder (for en Markov-model) og en beskrivelse af andre modelantagelser knyttet til effekt. De kliniske data, som ligger til grund for modellering af effekt i den sundhedsøkonomiske analyse, skal som udgangspunkt stamme fra samme data-cut, som de kliniske data og resultater præsenteret i afsnit 6 og 7. Hvis effektdataene anses for at være modne, og det blev betragtet som unødvendigt med ekstrapolering, skal det angives, hvordan effektdataene blev anvendt i modellen.]



8.1.1 Ekstrapolering af effektdata

[I dette afsnit skal de vigtigste antagelser og metoder, der anvendes til ekstrapolering af data, præsenteres. Den komplette metodebeskrivelse og resultater skal være fremlagt i Appendix D. Hvis ekstrapolationer ikke er relevante for denne ansøgning, skal "ikke relevant" anføres under undertitlen.]

Følg venligst afsnit 6.4.2 i [metodevejledningen](#) og bilaget "[Anvendelse af forløbsdata i sundhedsøkonomiske analyser](#)".

8.1.1.1 Ekstrapolering af [effekt mål 1]

[Udfyld nedenstående tabel. Tabellen må ikke ændres. Hvis en række ikke er relevant, angives "Ikke relevant".]

Tabel 12, Oversigt over antagelser vedr. ekstrapolering af [effekt mål]

Metode/tilgang	Beskrivelse/antagelse
Datainput	[Navn på registreringsstudiet, navn på studierne fra indirekte sammenligning]
Model	[Beskriv, hvilke/hvor mange modeller der er blevet anvendt til ekstrapolering af effekt, f.eks. fuld parametrisering vs. <i>piecewise</i>]
Antagelse om proportionale hazard mellem intervention og komparator	[Ja/Nej/Ikke relevant]
Funktion med bedste AIC fit	[Intervention: X funktion] [Komparator: X funktion]
Funktion med bedste BIC fit	[Intervention: X funktion] [Komparator: X funktion]
Funktion med bedste visuelle fit	[Intervention: X funktion] [Komparator: X funktion]
Funktion med bedste fit i henhold til evaluering af udglattede hazard antagelser	[Intervention: X funktion] [Komparator: X funktion]
Validering af valgte ekstrapolerede kurver (ekstern evidens)	[F.eks. studier, databaser, RWE, kliniske eksperter vurdering af klinisk plausibilitet]
Funktion med den bedste fit i henhold til ekstern dokumentation	[Intervention: X funktion] [Komparator: X funktion]
Valgt parameterfunktion i base case-analyse	[Intervention: X funktion] [Komparator: X funktion]



Metode/tilgang	Beskrivelse/antagelse
Justering af baggrunds dødelighed med data fra Danmarks Statistik	[Ja/Nej] Hvis 'Nej': Beskriv kort, hvorfor dataene ikke er justeret for baggrunds dødelighed
Justering for behandlingsskift/overkrydsning	[Ja/Nej] Hvis 'Ja': Beskriv kort antagelsen/metoden
Antagelser om aftagende effekt	[Ja/Nej] Hvis 'Ja': Beskriv kort antagelsen/metoden
Antagelser om kureringspunkt	[Ja/Nej] Hvis 'Ja': Beskriv kort antagelsen/metoden

[Præsenter en figur, der omfatter både:

- Observeret *time-to-event data* for både intervention og komparator (hvis relevant).
- Alle undersøgte ekstrapoleringsfunktioner, som er anvendt i base-case-analysen for både intervention og komparator. Figuren skal indeholde modellens komplette tidshorisont.]

8.1.1.2 Ekstrapolering af [effekt mål 2]

[Brug den samme skabelon, som angivet i afsnit 8.1.1.1.]

8.1.2 Beregning af transitionssandsynligheder

[Hvis der er anvendt transitionssandsynligheder, som er beregnet ud fra kliniske data, skal disse også præsenteres. Vis, hvordan transitionssandsynlighederne blev beregnet ud fra de kliniske data. Angiv om nødvendigt transitionsmatrixen, og beskriv, hvordan de kliniske effektmål er blevet transformeret, samt andre relevante oplysninger her.]

Tablet 13. Transitioner i den sundhedsøkonomiske model

Helbredsstadie(fra)	Helbredsstadie (til)	Beskrivelse af metode	Reference
Sygdomsfri overlevelse	Recidiv		
	Død		
Recidiv	Død		
Helbredsstadie/transition			



[Inkluder en figur, der viser andelen af patienter i hvert helbredsstadie pr. cyklus i et stablet diagram, hvis der er brugt en Markov-model. Præsenter derudover transitionssandsynlighederne.

Hvis der foreligger evidens, som tyder på, at transitionssandsynligheder kan ændre sig over tid, skal det tydeligt fremgå, hvordan dette er integreret i analysen. Hvis der foreligger evidens for, at det er tilfældet, men det ikke er inkluderet, skal der redegøres for, hvorfor det ikke er inkluderet.

Beskriv relevansen af de valgte estimater for dansk klinisk praksis.]

8.2 Præsentation af effektdata fra [yderligere dokumentation]

[Hvis der anvendes effektdata fra yderligere dokumentation i den sundhedsøkonomiske model, skal dette afsnit udfyldes jf. skabelonen som angivet i afsnit 8.1.]

8.3 Modellerings effekter af efterfølgende behandlinger

[Beskriv, hvordan de kliniske effekter af potentielle efterfølgende behandlinger er modelleret, hvis efterfølgende behandlingslinjer er forskellige mellem intervention og komparator. Det omfatter en beskrivelse af, hvilke referencer der er blevet brugt til at begrunde antagelserne, f.eks. data fra registreringsstudier, eksterne studier, kliniske databaser eller RWE.]

8.4 Andre antagelser vedrørende effekt i modellen

[Alle antagelser vedrørende effekt i modellen, der ikke tidligere er beskrevet, skal angives og begrundes.]

8.5 Oversigt over den modellerede gennemsnitlige behandlingstid og -tid i modellens helbredsstadier

[Præsenter estimater for det modellerede gennemsnit og den modellerede median af effektmålene, der forudsiges af ekstrapoleringsmodellen. Estimaterne må ikke være blevet ændret ved diskontering og halvcykluskorrektion. Estimatet skal imidlertid justeres for baggrunds dødelighed i den danske befolkning (hvis det er relevant). I den forbindelse skal Medicinrådets Excel-fane "General dødelighed" anvendes. Skabelonen findes i Excel-filen "Nøgletalsoplysninger inkl. generel dødelighed for den danske befolkning" på [Medicinrådets hjemmeside](#). (Den observerede median fra registreringsstudiet (eller andet relevant studie) skal også være vist i tabellen. Hvis medianen endnu ikke er nået, skal "ikke nået" angives.]



Tabel 14. Estimer i modellen

	Modelleret gennemsnit [effekt mål] (reference i Excel)	Modelleret median [effekt mål] (reference i Excel)	Observeret median fra relevant studie
[Navn på intervention]	[X måneder/år]	[X måneder/år]	[X måneder/år]
[Navn på komparator]	[X måneder/år]	[X måneder/år]	[X måneder/år]

I Tabel 15 angives den modellerede gennemsnitlige behandlingslængde og -tid i modellens helbredsstadier, og alle antagelser, der anvendes til at udlede disse, beskrives].

Tabel 15. Oversigt over modelleret gennemsnitlig behandlingslængde og -tid i modellens helbredsstadier, ikke-diskonteret og ikke justeret for halvcykluskorrektion (juster tabellen i henhold til modellen)

Behandling	Behandlingslængde [måneder]	Helbredsstadie 1 [måneder]	Helbredsstadie 2 [måneder]
[Intervention]		[xx]	[xx]
[Komparator]		[xx]	[xx]

9. Sikkerhed

[Ansøgningen skal indeholde sikkerhedsdata fra de samme studier og rapporter, der bruges til at dokumentere effekt af interventionen og komparatoren. I tilfælde, hvor der foreligger sikkerhedsdata for en population, som er betydeligt større end populationen i studierne med klinisk effekt, skal disse data også indsendes (i særskilte tabeller).

De termer, der anvendes til at beskrive sikkerhed, skal være klart defineret, f.eks. uønskede hændelser (alle årsager/uanset årsag) og bivirkninger (behandlingsrelaterede uønskede hændelser).

I tilfælde, hvor der ikke er tilgængelige sikkerhedsdata for interventionen og/eller komparatoren, skal ansøger i stedet indsende data, der så vidt muligt svarer til nedenstående.]

9.1 Sikkerhedsdata fra den kliniske dokumentation

[Angiv definitionen af sikkerhedspopulationen.



Tabellerne i de følgende afsnit skal udfyldes. Angiv tydeligt datakilden og det tidsrum, som dataene dækker/median behandlingsvarighed, for alle tabeller. Der kan tilføjes ekstra rækker og kolonner i tabellerne (f.eks. skal der til indirekte sammenligninger angives data for komparatorarmen i hvert studie). Der skal indsendes en komparativ analyse af resultaterne.]

Tablet 16. Oversigt over sikkerhedshændelser. Angiv det tidsrum, som tabellen dækker.

	Intervention (N=x) (kilde)	Komparator (N=x) (kilde)	Forskel, % (95 % CI)
Antal uønskede hændelser, n			
Antal og andel af patienter med ≥ 1 uønskede hændelser, n (%)			
Antal alvorlige uønskede hændelser*, n			
Antal og andel af patienter med ≥ 1 alvorlige uønskede hændelser*, n (%)			
Antal CTCAE-grad ≥ 3 hændelser, n			
Antal og andel af patienter med ≥ 1 CTCAE-grad ≥ 3 hændelser[§], n (%)			
Antal bivirkninger, n			
Antal og andel af patienter med ≥ 1 bivirkninger, n (%)			
Antal og andel af patienter med dosisreduktion, n (%)			
Antal og andel af patienter, der ophører med behandlingen uanset årsag, n (%)			



	Intervention (N=x) (kilde)	Komparator (N=x) (kilde)	Forskel, % (95 % CI)
--	-------------------------------	-----------------------------	----------------------

Antal og andel af patienter, som ophører med behandlingen på grund af uønskede hændelser, n (%)

* En alvorlig uønsket hændelse er en hændelse eller en bivirkning, som uanset dosis resulterer i død, er livstruende, medfører hospitalsindlæggelse eller forlængelse af hospitalsophold, resulterer i betydelig eller vedvarende invaliditet eller uarbejdsdygtighed eller fører til en medfødt anomali eller misdannelse (der henvises til [ICH's komplette definition](#)).

§ CTCAE v. 5.0 skal anvendes, hvis den er tilgængelig.

[Anfør andelen af alle alvorlige uønskede hændelser med en frekvens på $\geq 5\%$ registreret i studiet/studierne i tabellen nedenfor. Der kan tilføjes ekstra rækker og kolonner i tabellerne (f.eks. skal der til indirekte sammenligninger angives data for komparatorarmen i hvert studie). Hvis der indgår mere end to studier i sammenligningen, kan resultaterne præsenteres i særskilte tabeller. En liste over alle alvorlige uønskede hændelser, der er observeret i studiet, skal indberettes i Appendix E. Angiv tydeligt datakilden og det tidsrum, dataene dækker/medianbehandlingsvarigheden.]

Table 17. Alvorlige uønskede hændelser (tidspunkt)

Uønskede hændelser	Intervention (N=x)		Komparator (N=x)	
	Antal patienter med uønskede hændelser	Antal uønskede hændelser	Antal patienter med uønskede hændelser	Antal uønskede hændelser

Uønsket hændelse, n (%)

...

* En alvorlig uønsket hændelse er en hændelse eller en bivirkning, som uanset dosis resulterer i død, er livstruende, medfører hospitalsindlæggelse eller forlængelse af hospitalsophold, resulterer i betydelig eller vedvarende invaliditet eller uarbejdsdygtighed eller fører til en medfødt anomali eller misdannelse (der henvises til [ICH's komplette definition](#)).

[Beskriv, hvordan sikkerhedsdata anvendes i den sundhedsøkonomiske model. Ansøger skal begrunde enhver udeladelse af relevante sikkerhedsdata i den sundhedsøkonomiske analyse.]

Table 18. Uønskede hændelser anvendt i den sundhedsøkonomiske model

Uønskede hændelser	Intervention	Komparator	Kilde	Begrundelse
	Frekvens anvendt i	Frekvens anvendt i		



Uønskede hændelser	Intervention	Komparator
	den sundhedsøkonomiske model for intervention	den sundhedsøkonomiske model for komparator
<hr/>		
Uønsket hændelse, n (%)		
<hr/>		
[Tilføj en ny række for hver uønsket hændelse inkluderet i modellen]		
<hr/>		

9.2 Sikkerhedsdata fra ekstern litteratur anvendt i den sundhedsøkonomiske model

[Hvis sikkerhedsdata fra ekstern litteratur blev anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse, beskriv venligst, hvordan de blev anvendt i modellen. Angiv de uønskede hændelser, der er anvendt i modellen, i Tabel 19.]



Tabel 19. Uønskede hændelser, der forekommer hos mere end X % af patienter

Uønskede hændelser	Intervention (N=x)			Komparator (N=x)			Forskell, % (95 % CI)	
	Antal patienter med uønskede hændelser	Antal uønskede hændelser	Frekvens anvendt i den sundhedsøkonomiske model for intervention	Antal patienter med uønskede hændelser	Antal uønskede hændelser	Frekvens anvendt i den sundhedsøkonomiske model for komparator	Antal patienter med uønskede hændelser	Antal uønskede hændelser
Uønsket hændelse, n								



10. Dokumentation af helbredsrelateret livskvalitet

Hvis der udføres en omkostningsminimeringsanalyse, skal fokus være på sammenligning af intervention og komparators effekt på helbredsrelateret livskvalitet målt i de kliniske studier. Hvis der udføres en omkostningsminimeringsanalyse er afsnit 10.2 og 10.3 ikke relevante at udfylde. Skriv venligst 'Ikke relevant' i de tilfælde.

[Afsnit 7 i [metodevejledningen](#) skal følges. Generelt set skal helbredsrelateret livskvalitet være baseret på det generiske måleinstrument EQ-5D-5L for at muliggøre sammenligning på tværs af Medicinrådets vurderinger. I tilfælde, hvor helbredsrelateret livskvalitet baseret på EQ-5D-5L ikke er tilgængelig, skal andre generiske eller sygdomsspecifikke instrumenter inkluderes og knyttes til EQ-5D-5L med validerede *mapping*-algoritmer, hvis det er muligt (se detaljer i afsnit 10.2.1). Hvis de inkluderede studier har indsamlet helbredsrelateret livskvalitet med sygdomsspecifikke instrumenter ud over EQ-5D-5L eller andre generiske måleinstrumenter, kan disse præsenteres som supplement. Årsagen til deres medtagelse i vurderingen skal være velargumenteret. Sammenfat alle inkluderede måleinstrumenter i Tabel 20.]

Tabel 20. Oversigt over inkluderede instrumenter til helbredsrelateret livskvalitet

Måleinstrument	Kilde	Udnyttelse
Instrument 1 (f.eks. EQ-5D-5L)	Studie x	Beskriv formål med instrument til helbredsrelateret livskvalitet (klinisk effekt, nytteværdier, disutility-værdier osv.)
Instrument 2		
...		

[Oplysninger om alle instrumenter til helbredsrelateret livskvalitet inkluderet fra studierne, der indeholder oplysninger om klinisk effekt, skal beskrives i afsnit 10.1. Tilsvarende nytteværdier (health state utilities) baseret på studierne beskrevet i afsnit 10.1 skal beskrives i afsnit 10.2. Hvis nytteværdier (health state utilities) er hentet fra andre kilder end dem, der indeholder oplysninger om klinisk effekt, skal disse beskrives i afsnit 10.3.]

10.1 Helbredsrelateret livskvalitet [opret et underafsnit for hvert af de anvendte instrumenter til helbredsrelateret livskvalitet]

[Hvis data fra flere instrumenter til helbredsrelateret livskvalitet er inkluderet, udfyldes afsnit 10.1.1 - 10.1.3 for hvert enkelt instrument.]



10.1.1 Studiedesign og måleinstrument

[Beskriv og begrund valget af studiedesign, herunder, men ikke begrænset til:

- Indledende forventninger til ændringer i helbredsrelateret livskvalitet og den kliniske begrundelse for ændringerne.
- Årsager til valg af instrumentet, der er anvendt til måling af helbredsrelateret livskvalitet (validitet, pålidelighed og følsomhed i forhold til patientpopulation).
- Blev instrumentet anvendt på den måde, det er valideret til?
- Forårsagede studiedesignet eller det valgte instrument en risiko for bias?
- Hvis den population, der bidrager til data om helbredsrelateret livskvalitet, adskiller sig fra den population, der bidrager til andre kliniske effektmålsdata, skal forskellene og deres konsekvenser for vurderingen beskrives.

For yderligere oplysninger henvises til [CONSORT-PRO-retningslinjer](#)].

10.1.2 Dataindsamling

[Beskriv og begrund dataindsamlingen, hvad angår følgende:

- Hvordan og på hvilke tidspunkter dataene om helbredsrelateret livskvalitet blev indsamlet.
- Angiv relevante tidspunkter for dataindsamling i Tabel 21.
- Angiv manglende observationer.
- Angiv for hvert tidspunkt antallet og procentdelen, der mangler fra randomisering.
- Angiv for hvert tidspunkt antallet og procentdelen, der er fuldført. Fuldførelsesraten skal defineres som procentdel fuldførte besvarelser fra patienter "i risiko" på tidspunkt "x".
- Beskriv, hvordan manglende observationer blev håndteret, og hvilke antagelser der blev anlagt.
- Beskriv karakteristika for patienter med manglende værdier, og sammenlign deres e karakteristika med den population, der ikke mangler værdier.]

Tabel 21. Mønster med manglende data og fuldførelse

Tidspunkt	Population for helbredsrelateret livskvalitet	Manglende værdier	Forventes at fuldføre	Fuldførelse
	N	N (%)	N	N (%)
	Antal patienter ved randomisering	Antal patienter, for hvem der mangler data (% af patienter ved randomisering)	Antal patienter "i risiko" på tidspunkt X	Antal patienter, der fuldførte (% af patienter der forventes at fuldføre)

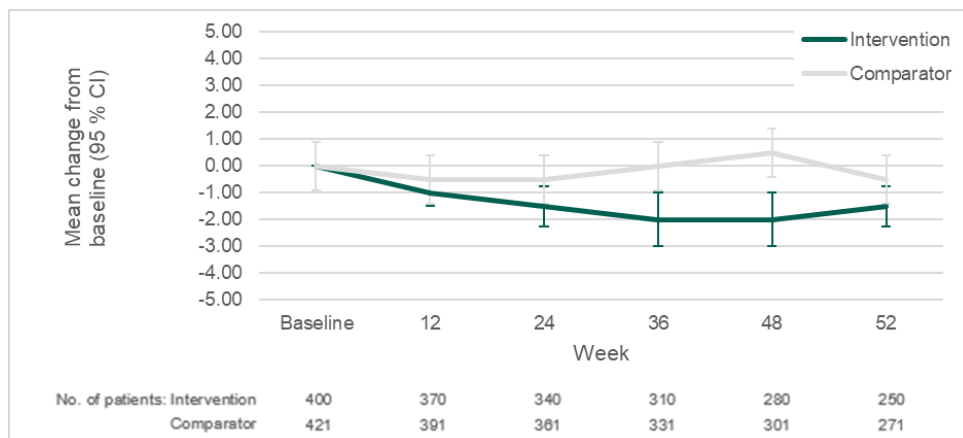


Tidspunkt	Population for helbredsrelateret livskvalitet N	Manglende værdier N (%)	Forventes at fuldføre N	Fuldførelse N (%)
Baseline	F.eks. 100	10 (10 %)	99	90 (91 %)
Tidspunkt 1	100	12 (12 %)	85	80 (94 %)
Tidspunkt 2	100	20 (20 %)	80	...
Osv.

10.1.3 Resultater for helbredsrelateret livskvalitet

- [I Tabel 22 angives resultater ved baseline og på alle relevante tidspunkter for dataindsamling med instrumentet til helbredsrelateret livskvalitet. Argumentér for relevansen af de valgte tidspunkter for dataindsamling.
- Inkluder en graf, der viser de gennemsnitlige ændringer (med 95 % konfidensintervaller) fra baseline og ved de forskellige opfølgningstidspunkter for både interventionen og komparatoren. Se et eksempel på grafen nedenfor.
 - Hvis EQ-5D-5L-data er tilgængelige, angives både resultater på indeksscore (med danske præferencevægte) og EQ-VAS.
- Hvis specifikke domæner fra vurderingsinstrumentet skal fremhæves, skal der præsenteres data i Appendix F. Argumentér for relevansen af de domænespecifikke data.]

Eksempel på figur, der viser gennemsnitlig ændring fra baseline gennem de forskellige tidspunkter for dataindsamling for både interventionen og komparatoren:





Tabel 22. Sammenfattet statistik om helbredsrelateret livskvalitet [instrument 1]

Intervention		Komparator		Intervention vs. Komparator
N	Middelværdi (SE)	N	Middelværdi (SE)	Forskel (95 % CI) p-værdi
Baseline				
Tidspunkt 1				
Tidspunkt 2				
...				
Opfølgning				

10.2 Nytteværdier anvendt i den sundhedsøkonomiske model

[Hvis der er anvendt andre studier til nytteværdier, end det studie, der danner grundlag for klinisk effektivitet, udfyldes afsnit 10.3.]

10.2.1 Beregning af nytteværdier

- Hvis EQ-5D-5L og danske præferencevægte ikke er anvendt, skal dette beskrives og begrundes i henhold til afsnit 7.1.3 og 7.2 i [metodevejledningen](#).
- Beskriv, om HSUV'er er aldersjusteret i henhold til afsnit 7.3 i [metodevejledningen](#).
- Regressionsbaserede nytteværdier: Hvis nytteværdierne er beregnet ud fra en regressionsmodel (f.eks. tilstandsspecifikke nytteværdier eller for specifikke subgrupper), skal der angives regressionsligninger og nødvendige formler for at beregne de endelige nytteværdier.

10.2.1.1 Mapping

[Beskriv mappingmetoder, hvis de anvendes:

- Beskriv formålet med det oprindelige mappingstudie, beskriv grundigt studiet og patientkarakteristika, som mappingen er baseret på, og sammenlign den med den patientpopulation, der er inkluderet i ansøgningen.
- Beskriv kort metoderne til valg af patientpopulation, rekruttering af patienter og dataindsamling i mappingstudiet, herunder antallet af patienter og eventuelle censurerede patienter.
- Beskriv de statistiske metoder, der anvendes til at estimere overlappningen mellem de to spørgeskemaer i mappingstudiet, herunder valg for statistiske test og statistiske modeller til mapping-algoritmen.



- Præsenter resultaterne af de testede statistiske modeller og begrundelsen for valget af den model, der bruges til at estimere den endelige kortlægningsalgoritme. Fokuser især på præcision, dvs. *root mean square error* (RMSE), *mean square error* (MSE) eller *mean absolute error* (MAE).
- Medicinrådet foretrækker mapping-algoritmer, som der er gennemført en validering for. Beskriv patientpopulationen, der anvendes til valideringen, på samme måde som for patientpopulationen under punkt 1.
- Præsenter usikkerhed for nytteværdierne estimeret gennem mapping, og hvordan denne usikkerhed blev beregnet.
- Beskriv de præferencevægte, der er relevante for mappingen, og hvordan de blev anvendt i den faktiske mapping.]

10.2.2 Beregning af disutility-værdier

[Hvis nytteværdier (disutility) knyttet til uønskede hændelser anvendes i den sundhedsøkonomiske model, skal følgende udfyldes, og disutility-værdier anføres i Tabel 23. :

- Begrund, hvorfor det er relevant at inkludere disutility-værdier, og i hvilket omfang medtagelsen fanger relevante uønskede hændelser.
- Beskriv, hvordan disutility-værdier beregnes, og inkluder en formel, der præsenterer beregningen.]

10.2.3 Resultater af nytteværdier

[Følgende trin skal udføres:

- Præsenter resultater i Tabel 23 og beskriv:
- Regressionsbaserede nytteværdier: Hvis der er anvendt regressionsbaserede nytteværdier, oprettes en kolonne med antallet af patienter og observationer, som hver nytteværdi er baseret på.
- Hvis der er udført følsomhedsanalyser med forskellige HSUV'er, skal disse beskrives og begrundes.]

Tabel 23. Oversigt over nytteværdier (HSUV'er) [og disutility-værdier]

	Resultater [95 % CI]	Instrument	Anvendt takst (værdi angivet)	Kommentarer
HSUV'er				
HSUV A	0,761 [0,700- 0,810]	EQ-5D-5L	DK	For eksempel: Estimat er baseret på middelværdi af begge studiearme.



	Resultater [95 % CI]	Instrument	Anvendt takst (værdi angivet)	Kommentarer
HSUV B	0,761 [0,700- 0,810]	EQ-5D-5L	DK	For eksempel: Estimat er baseret på middelværdi af begge studiearme.
...				
[Disutility- værdier]				
...				

10.3 Nytteværdier målt i andre studier end dem, der danner grundlag for relativ effekt

[Hvis der er anvendt andre studier end studiet, der danner grundlag for relativ effekt, til nytteværdier, skal underafsnittene nedenfor udfyldes. Alle andre studier skal identificeres i en systematisk litteraturgennemgang og beskrives i Appendix I].

10.3.1 Studiedesign

[Se beskrivelse i 10.1.1.]

10.3.2 Dataindsamling

[Se beskrivelse i 10.1.2.]

10.3.3 Resultater for helbredsrelateret livskvalitet

[Se beskrivelse i 10.1.3.]

10.3.4 Resultater for nytteværdier

[Se beskrivelse i 10.2, og udfyld relevante tabeller herunder.]

Tablet 24. Oversigt over nytteværdier (HSUV'er) [og disutility-værdier]

	Resultater [95 % CI]	Instrument	Anvendt takst (værdi angivet)	Kommentarer
--	-------------------------	------------	--	-------------

HSUV'er



	Resultater [95 % CI]	Instrument	Anvendt takst (værdi angivet)	Kommentarer
HSUV A	0,761 [0,700- 0,810]	EQ-5D-5L	DK	Estimat er baseret på middelværdi af begge studiearme.
HSUV B	0,761 [0,700- 0,810]	EQ-5D-5L	DK	Estimat er baseret på middelværdi af begge studiearme.
...				
[Disutility- værdier]				
...				

Tabel 25. Oversigt over litteraturbaserede nytteværdier (HSUV'er)

	Resultater [95 % CI]	Instrument	Anvendt takst (værdi angivet)	Kommentarer
HSUV A				
Studie 1	0,761 [0,700- 0,810]	EQ-5D-5L	DK	EQ-5D-5L-data blev indsamlet i X studie. Estimat er baseret på middelværdi af begge studiearme.
Studie 2				
Studie 3				
HSUV B				
...				
[Disutility-værdi A]				
...				



11. Ressourceforbrug og tilknyttede omkostninger

[Overordnet vejledning til udfyldelse af afsnittet vedrørende ressourceforbrug og tilknyttede omkostninger:

- Der henvises til vejledningen i afsnit 8 i [metodevejledningen](#) og [Medicinrådets katalog over enhedsomkostninger](#) for oplysninger om, hvordan ressourceforbruget og tilknyttede omkostninger beskrives.
- Hvis enhedsomkostninger er inkluderet i modellen med DRG-takster, skal der medtages en beskrivelse af den diagnose- og procedurekode, som er blevet brugt til at finde DRG-koden via [Interaktiv DRG](#).
- Angiv grundlaget for alle forventede omkostninger sammen med en reference.]

11.1 Lægemidler - intervention og komparator

[Vejledning til udfyldelse af dette afsnit:

- Inkluder lægemidlerne (intervention og komparator), der indgår i den sundhedsøkonomiske analyse, i tabellen nedenfor. Tabellen kan tilpasses efter antallet af komparatorer. Derudover må tabelformatet *ikke* ændres.
- Alle lægemidler inkluderet i den sundhedsøkonomiske analyse skal angives i Excel-filen "Nøgletalsoplysninger inkl. generel dødelighed for den danske befolkning" på [Medicinrådets hjemmeside](#).
- Hvis der er flere pakninger af lægemidlet til rådighed, skal relevansen af de pakningsmængder, der anvendes i modellen, begrundes.
- Overvejelser i forhold til lægemiddelspild skal beskrives. Begrund, hvordan spild er modelleret i Excel. Det samme gælder for antagelser vedrørende deling af hætteglas.
- Beskriv antagelser vedrørende behandlingsvarigheden for interventionen og komparatoren. Hvis der bruges *time-on-treatment* data til at ekstrapolere behandlingsvarigheden, skal den anvendte metode beskrives i Appendix D.
- Modelantagelser, der angår emner som dosering (f.eks. vægtbaseret/legemesoverflade (BSA) dosis vs. fast dosis) og relativ dosisintensitet (RDI), skal beskrives i afsnit 3.4 (Intervention) og 3.5 (Valg af komparator(er)) og *ikke* i dette afsnit.]



Tabel 26. Lægemidler anvendt i modellen

Lægemiddel	Dosis	Relativ dosisintensitet	Frekvens	Hætteglasdeling
[Navn på intervention]	[f.eks. 5 mg]	[F.eks. 97 %]	[F.eks. hver 2. uge]	[Ja/nej]
[Navn på komparator]	[f.eks. 5 mg]	[F.eks. 97 %]	[F.eks. hver 2. uge]	[Ja/nej]

11.2 Lægemidler - co-administration

[Vejledning til udfyldelse af dette afsnit:

- Nogle behandlinger kræver co-administration af f.eks. profylaktiske lægemidler for at minimere risikoen for uønskede hændelser. Hvis det er tilfældet for komparatoren og/eller den nye intervention, skal lægemiddelomkostningerne til co-administrationen inkluderes i analysen.
- Hvis co-administration ikke er relevant for denne ansøgning, skal der skrives "ikke relevant" i dette afsnit. under titlen.]

11.3 Administrationsomkostninger

[Vejledning til udfyldelse af dette afsnit:

- Beskriv baggrunden for at inkludere eller ikke inkludere administrationsomkostninger forbundet med interventionen og komparatoren.
- Beskriv antagelser vedrørende ressourceforbrug, frekvens og enhedsomkostninger. Frekvensen skal præsenteres ikke-numerisk (f.eks. hver 3. uge).
- Hvis enhedsomkostningen til administration er inkluderet i modellen med DRG-takster, skal nedenstående tabel udfyldes.

Tabel 27. Administrationsomkostninger anvendt i modellen

Administrationstype	Frekvens	Enhedsomkostning [DKK]	DRG-kode	Reference
[F.eks. i.v.-infusion, subkutan administration]	[F.eks. hver 3. uge]			DRG 202[X]

11.4 Omkostninger til sygdomshåndtering

[Vejledning til udfyldelse af dette afsnit:



- Beskriv baggrunden for at inkludere eller ikke inkludere omkostninger til sygdomshåndtering forbundet med interventionen og komparatoren.
- Beskriv antagelser vedrørende ressourceforbrug, frekvens og enhedsomkostninger. Frekvensen skal præsenteres ikke-numerisk (f.eks. hver 3. uge).
- Hvis enhedsomkostningen til sygdomshåndtering er inkluderet i modellen med DRG-takster, skal nedenstående tabel udfyldes.

Table 28. Omkostninger til sygdomshåndtering anvendt i modellen

Aktivitet	Frekvens	Enhedsomkostning [DKK]	DRG-kode	Reference
[Aktivitet]	[F.eks. hver 3. uge]			DRG 202[X]

11.5 Omkostninger forbundet med håndtering af uønskede hændelser

[Vejledning til udfyldelse af dette afsnit:

- Frekvensen af uønskede hændelser, der indgår som input i modellen, skal præsenteres i afsnit 9.
- Beskriv kort håndteringen af uønskede hændelser i klinisk praksis, herunder monitorering, opfølgning, brug af ressourcer, omkostninger og andre relevante oplysninger.
- Beskriv, hvordan omkostningerne ved uønskede hændelser er blevet modelleret (f.eks. engangsomkostning).
- Undgå at inkludere enhedsomkostninger ved uønskede hændelser, der ikke vil være forbundet med brug af ressourcer i dansk klinisk praksis. For at undgå dobbelttælling skal der desuden kun inkluderes enhedsomkostninger ved uønskede hændelser, hvor de kliniske definitioner overlapper, f.eks. neutropeni og nedsatte lymfocytter, én gang.
- Hvis der anvendes DRG-takster, benyttes følgende fremgangsmåde: På Sundhedsdatastyrelsens hjemmeside [Interaktiv DRG](#) vælges patientens årsag til indlæggelse (den uønskede hændelse) under "diagnose og supplerende oplysning", og patientens generelle sygdom vælges i samme celle. Notér efterfølgende den uønskede hændelse med et "A" for aktionsdiagnose, og sygdommen med et "B" for sekundær diagnose].

Table 29. Omkostning forbundet med håndtering af uønskede hændelser

DRG-kode	Enhedsomkostning/DRG-takst
[Uønsket hændelse]	
[Uønsket hændelse]	



11.6 Efterfølgende behandlingsomkostninger

[Vejledning til udfyldelse af dette afsnit:

- Beskriv antagelser vedrørende de emner, der er angivet nedenfor:
 - Estimeret andel af patienter, der modtager efterfølgende behandling.
 - Hvis det er relevant, beskrives fordelingen/andelen af efterfølgende behandlinger, i tilfælde hvor mere end én efterfølgende behandling er tilgængelig for patientpopulationen.
 - Beskrivelse af doseringsplan og administrationsvej.
 - Relativ dosisintensitet (RDI).
 - Lægemiddelspild.
 - Hvis det er relevant, ressourceforbrug og omkostninger forbundet med administration, monitorering og håndtering af uønskede hændelser.
 - Gennemsnitlig behandlingsvarighed.
- Inkluder efterfølgende behandlinger i nedenstående tabel. Tabellen kan tilpasses efter antallet af komparatorer. Derudover må tabelformatet *ikke* ændres.]

Tabel 30. Lægemidler ved efterfølgende behandlinger

Lægemiddel	Dosis	Relativ dosisintensitet	Frekvens	Hætteglasdeling
[Navn på intervention]	[f.eks. 5 mg]	[F.eks. 97 %]	[F.eks. hver 2. uge]	[Ja/nej]
[Navn på komparator]	[f.eks. 5 mg]	[F.eks. 97 %]	[F.eks. hver 2. uge]	[Ja/nej]

11.7 Patientomkostninger

[Vejledning til udfyldelse af dette afsnit:

- Omkostningerne for patienter og deres familier som følge af lægemiddelbehandlingen (transportomkostninger og tidsforbrug) skal medregnes, hvis det er relevant. Den tid, patienter og pårørende bruger, og transportomkostningerne skal værdisættes i overensstemmelse med [Medicinrådets katalog over enhedsomkostninger](#).
- Kontrollér, at antallet af besøg på hospitalet er i overensstemmelse med patientressourceforbruget (f.eks. på grund af administration, monitorering og håndtering af uønskede hændelser).]



Tabel 31. Patientomkostninger anvendt i modellen

Aktivitet	Tidsforbrug [minutter, timer, dage]
Aktivitet	

11.8 Andre omkostninger (f.eks. omkostninger til hjemmesygeplejersker, omkostninger til ambulantly rehabilitering og palliativ pleje)

Hvis omkostninger til palliativ pleje er inkluderet, skal der gives en beskrivelse af antagelserne for ressourceforbrug og enhedsomkostninger, herunder om ressourceforbruget er på regionalt eller kommunalt niveau. Hvis omkostningerne til palliativ pleje, der er forbundet med interventionen og komparatoren, menes at være nogenlunde identiske, bør disse ikke inkluderes i Excel-modellen.

12. Resultater

Hvis der udføres en omkostningsminimeringsanalyse, kan der være dele af dette afsnit, der ikke er relevant at udfylde. Skriv venligst 'Ikke relevant' i de tilfælde.

12.1 Oversigt over base case

[Giv en oversigt over base case, herunder de centrale aspekter, i Tabel 32. Teksten i kolonne 1 skal tilpasses hver enkelt vurdering.]

Tabel 32. Oversigt over base case

Funktion	Beskrivelse
Komparator	
Modeltype	Markov-model
Tidshorisont	30 år (levetid)
Behandlingslinje	1. linje. Efterfølgende behandlingslinjer ikke inkluderet.
Måling og vurdering af helbredseffekter	Helbredsrelateret livskvalitet målt med EQ-5D-5L i studie x (reference). Danske befolkningsvægte blev anvendt til at estimere nytteværdier (HSUV'er)



Funktion	Beskrivelse
Inkluderede omkostninger	Lægemediomkostninger Hospitalsomkostninger Omkostninger ved uønskede hændelser Patientomkostninger
Dosering af lægemiddel	Vægtbaseret
Gennemsnitlig tid i behandling	Intervention: X Komparator: Y
Parametrisk funktion for PFS	Intervention: X Komparator: Y
Parametrisk funktion for OS	Intervention: X Komparator: Y
Medtagelse af spild	
Gennemsnitlig tid i models helbredsstadier	
Helbredsstadie 1	
Helbredsstadie 2	
Helbredsstadie 3	
Død	

12.1.1 Base case-resultater

[Udfyld Tabel 33. Resultaterne for interventionen og komparatoren samt forskellen skal altid vises.]

Tabel 33. Base case-resultater, diskonterede estimater

	[Intervention]	[Komparator]	Forskel
Lægemediomkostninger			
Lægemediomkostninger – co-administration			
Administration			
Omkostninger til sygdomshåndtering			



[Intervention]	[Komparator]	Forskel
Omkostninger forbundet med håndtering af uønskede hændelser		
Efterfølgende behandlingsomkostninger		
Patientomkostninger		
Omkostninger til palliativ pleje		
Samlede omkostninger		
Vundne leveår (helbredsstadie A)		
Vundne leveår (helbredsstadie B)		
Totale leveår		
QALY (tilstand A)		
QALY (tilstand B)		
QALY (bivirkninger)		
Totale QALYs		
Inkrementelle omkostninger pr. vundet leveår		
Inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER)		

12.2 Følsomhedsanalyser

[Afsnit 9 i [metodevejledningen](#) skal følges.]

12.2.1 Deterministiske følsomhedsanalyser

[Vis resultaterne fra deterministiske *one-way* følsomhedsanalyser i Tabel 34.]



Table 34 Results of one-way sensitivity analysis

Ændring	Årsag/ baggrund/ kilde	Inkremen- telle omkostnin- ger (DKK)	Inkrementel effekt (QALY)	ICER (DKK/QALY)
Base case				
[relevant analyse]				
[relevant analyse]				

[Hvis der er behov for længere begrundelser/beskrivelser, skal de angives i tekstform. Præsenter tornadodiagram.

Beskriv *two-way*, *multi-way* og/eller scenarieanalyser, og præsenter resultaterne, når det er relevant, i en tabel.]

12.2.2 Probabilistiske følsomhedsanalyser

[Vejledning til udfyldelse af afsnittet vedrørende den probabilistiske følsomhedsanalyse (PSA):

- Der henvises til supplerende vejledning i afsnit 9.2.2 i [metodevejledningen](#). Udfyld Tabel 40 i Appendix H.
- En PSA skal indeholde alle parametre fra modellen, som er usikre. Valg af parametre og de tilhørende sandsynlighedsfordelinger skal begrundes.
- Det skal være let at ændre valget af fordelinger, f.eks. via en drop-down-liste i Excel-modellen.
- Det skal være let at slå parametre til og fra i PSA'en, f.eks. via en drop-down-liste i Excel-modellen.
- Hvis der er korrelerede parametre, skal disse beskrives, og korrelation skal tages i betragtning i PSA'en. Beskriv den metode, der bruges til at redegøre for korrelerede parametre.
- I de tilfælde, hvor en parameter ikke er estimeret empirisk, skal der gives en redegørelse for, hvordan usikkerheden omkring estimatet er bestemt.
- Hvis data er ekstrapoleret i analysen, skal parametre fra alle fordelinger inkluderes i PSA-modulet i Excel-modellen.



- Ud over punktdiagrammet og acceptabilitetskurver for omkostningseffektivitet (CEAC) skal præsentationen af PSA'en endvidere suppleres med en beskrivelse af analysen. Det indebærer en beskrivelse af formen og placeringen af inkrementelle omkostninger vs. vundne QALY.
- I tilfælde, hvor der er betydelig usikkerhed om en enkelt parameter, f.eks. i de tilfælde, hvor der er usikkerhed om effekten på OS, kan der gennemføres og præsenteres en univariant PSA.
- Antallet af simuleringer i PSA'en skal kunne ændres i Excel-modellen.
- Inkluder et konvergensplot for den estimerede middelværdi. Dette er et iterationsplot af ICER'er som en funktion af det nødvendige antal PSA-simuleringer.]

13. Budgetkonsekvensanalyse

[Vejledning til udfyldelse af afsnittet om budgetkonsekvenser:

- Der henvises til supplerende vejledning i afsnit 10 i [metodevejledningen](#).
- Antagelserne om forventet *antal patienter* i tilfælde af henholdsvis en anbefaling og ikke-anbefaling af lægemidlet skal beskrives i afsnittet. Hvis antallet af patienter ikke stemmer overens med 3.2, skal det diskuteres.
- Antagelserne om forventet *markedsandel* i tilfælde af henholdsvis en anbefaling og ikke-anbefaling af lægemidlet skal beskrives i afsnittet.
- Omkostningsinputtet i budgetkonsekvensanalysen skal stamme fra den omkostningsanalyse, der er beskrevet i afsnit 11 i denne ansøgning, men diskontering og patientomkostninger skal udelades.
- Nedenstående tabeller viser, hvordan budgetkonsekvenserne præsenteres for de regionale hospitalsbudgetter. Tabellerne må *ikke* ændres bortset fra indsættelse af yderligere komparatorer, når det er relevant.]

Antal patienter (herunder antagelser om markedsandel)

Tabel 35. Antal nye patienter, der forventes behandlet i løbet af den næste femårsperiode, hvis lægemidlet indføres (justeret for markedsandel)

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefaling					
[Navn på intervention]					
[Navn på komparator]					
Ikke-anbefaling					



	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
--	------	------	------	------	------

[Navn på
intervention]

[Navn på
komparator]

Budgetkonsekvens

Tabel 36. Forventet budgetkonsekvens ved at anbefale lægemidlet til indikationen

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Lægemidlet under overvejelse anbefales	DKK X	DKK X	DKK X	DKK X	DKK X
Lægemidlet under overvejelse anbefales IKKE	DKK X	DKK X	DKK X	DKK X	DKK X
Anbefalingens budgetkonsekvens	DKK X	DKK X	DKK X	DKK X	DKK X



14. Liste over eksperter

[Angiv navne på, jobfunktion og arbejdsplads for klinikere, der er konsulteret under indsendelse af denne ansøgning. Input fra klinikere, der ikke ønsker deres navn og funktion medtaget i den offentlige vurderingsrapport, vil ikke blive betragtet som gyldige. Ansøger kan fremhæve klinikerens navn og funktion med gult for at signalere, at kun Medicinrådet (herunder sekretariatet og fagudvalget) kender klinikerens navn og funktion. Klinikerens navn og funktion markeres herefter som fortrolige oplysninger i den offentlige vurderingsrapport.]



15. Referencer

[Indsæt referencelisten.]



Appendix A. Studiekarakteristika

[Udfyld Tabel 37 for hvert inkluderet studie i henhold til afsnit 3 i [metodevejledningen](#).]

Tabel 37. Vigtigste karakteristika for inkluderede studier

Studienavn:	NCT-nummer:
Formål	[Oplys kort studiets overordnede formål]
Publikationer – titel, forfatter, tidsskrift, år	[Angiv alle publikationer vedrørende studiet.]
Studietype og -design	[Angiv studiets fase, og beskriv randomiseringsmetoden, graden af blinding, omfanget af overkrydsning, status (igangværende eller afsluttet) osv. F.eks.: Dobbeltblindet randomiseret placebokontrolleret fase 3-studie. Inkluderede patienter blev tilfældigt tildelt 1:1 ved hjælp af et stratificeret permuteret blokrandomiseringssystem via et interaktivt responsystem. Overkrydsning var ikke tilladt. Studieansvarlige, patienter og sponsor blev blindet under behandlingstildeling.]
Antal forsøgsdeltagere (N)	
Primære inklusionskriterier	
Primære eksklusionskriterier	
Intervention	[Angiv interventionen, herunder dosis, doseringsplan og antal patienter, der modtager interventionen]
Komparator(er)	[Angiv komparator(er), herunder dosis, doseringsplan og antal patienter, der modtager komparatoren]
Opfølgningstid	[F.eks.: Medianopfølgning på 7,3 måneder (interval 0,5-16,5)]
Bruges studiet i den sundhedsøkonomiske model?	[Ja/Nej. Angående studier, der ikke indgår i den sundhedsøkonomiske model, men anses for relevante for indsendelsen, skal baggrunden herfor angives]
Primære, sekundære og eksploratoriske endepunkter	[Angiv alle primære, sekundære og eksploratoriske endepunkter for forsøget, uanset om resultaterne er oplyst i denne ansøgning. Definitionen af inkluderede effektmål og resultater skal angives i Appendix D.] Endepunkter inkluderet i denne ansøgning:



Studienavn:	NCT-nummer:
	<p>[F.eks.: Det primære endepunkt var progressionsfri overlevelse som vurderet af den studieansvarlige ifølge RECIST, version 1.1. Sekundære endepunkter var samlet overlevelse, bekræftet objektiv respons i henhold til RECIST, version 1.1, responsvarighed, progressionsfri overlevelse vurderet af en uafhængig bedømmelseskomité, helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL) som vurderet med QLQ-C30 og sikkerhed.</p> <p>Andre endepunkter:</p> <p>F.eks.: Tid til næste behandling og objektiv responsrate blev inkluderet som sekundære endepunkter i studiet, men resultater er ikke inkluderet i denne ansøgning.]</p>
Analysemetode	<p>[Angiv analysemetoden, dvs. <i>intention-to-treat</i> eller per protokol.</p> <p>F.eks.: Alle effektanalyser var <i>intention-to-treat</i>-analyser. Vi brugte Kaplan-Meier-metoden til at estimere rater for progressionsfri overlevelse og samlet overlevelse samt en stratificeret log-rank-test til behandlingssammenligninger. Hazard ratio justeret for XX og YY blev estimeret med Cox-proportional risiko-regressionsmodel. Antagelsen om proportionale hazard blev vurderet ved at lede efter tendenser i de skalerede Schoenfeld-residualer.]</p>
Undergruppeanalyser	<p>[Angiv følgende oplysninger for hver analyse:</p> <ul style="list-style-type: none">- karakteristika for den inkluderede population- analysemetode- var det specificeret på forhånd eller post hoc?- validitetsvurdering, herunder statistisk styrke til forhåndsspecificerede analyser.]
Andre relevante oplysninger	



Appendix B. Resultater vedr. effekt pr. studie

Resultater pr. studie

[Udfyld tabellen for alle inkluderede studier, uanset om de er blevet anvendt i den sundhedsøkonomiske model. Redegør for, hvordan alle estimater, f.eks. CI'er og p-værdier, er blevet estimeret. Det omfatter den anvendte metode, justeringsvariabler, stratifikationsvariabler, vægte, korrektioner (i tilfælde med 0 tællinger), korrelationsstruktur (model med blandede effekter for gentagne målinger) og metoder, der anvendes til imputation. Angiv, hvordan antagelser blev kontrolleret. Overlevelsesserater: Angiv hvilket tidspunkt, disse er indberettet for.]

Tabel 38. Resultater pr. studie

Resultater af [studienavn (NCT-nummer)]											
				Estimeret absolut forskel i effekt			Estimeret relativ forskel i effekt			Beskrivelse af metoder anvendt til estimering	Referencer
Effektmål	Studiearm	N	Resultat (CI)	Forskel	95 % CI	P-værdi	Forskel	95 % CI	P-værdi		
Eksempel: samlet median-overlevelse (tidspunkt)	XXX	247	22,3 (20,3-24,3) måneder	4,9	1,79-8,01	0,002	HR: 0,70	0,55-0,90	0,005	Medianoverlevelse er baseret på Kaplan-Meier-estimatoren. HR er baseret på en Cox-proportional hazardmodel med justering af variablerne, der bruges til stratificering til randomisering, og studiearm.	
	ZZZ	248	17,4 (15,0-19,8) måneder								
Eksempel: 1-årig overlevelse	XXX	247	74,5 % (68,9-80,2)	10,7	2,39-19,01	0,01	HR: 0,70	0,55-0,90	0,005	Overlevelsesserater er baseret på Kaplan-Meier-estimatoren. HR er baseret på en Cox-proportional hazardmodel	
	ZZZ	248	63,8 % (57,6-70,0)								



Resultater af [studienavn (NCT-nummer)]											
Effekt mål	Studiearm	N	Resultat (CI)	Estimeret absolut forskel i effekt			Estimeret relativ forskel i effekt			Beskrivelse af metoder anvendt til estimering	Referencer
				Forskel	95 % CI	P-værdi	Forskel	95 % CI	P-værdi		
										justering for stratificering og studiearm.	
Eksempel: Helbredsrelateret livskvalitet (tidspunkt)	XXX	211	-1,5 (-3,1 til 0,1)	4,5	-8,97 til -0,03	0,04	NA	NA	NA	Den absolutte forskel i effekt er estimeret ved hjælp af en tosidet t-test.	
	ZZZ	209	-6,0 (-10,2 til -1,8)								
Indsæt effekt mål 4	Intervention										
	Komparator										



Appendix C. Komparativ analyse af effekt

[Til metaanalyser kan nedenstående tabel anvendes. For enhver type af komparativ analyse (dvs. parret indirekte sammenligning, netværksmetaanalyse eller MAIC-analyse) beskrives metodologien og resultaterne her i et passende format (tekst, tabeller og/eller figurer).]

Tabel 39. Komparativ analyse af studier, der sammenligner [intervention] med [komparator] for patienter med [indikation]

Effektmål	Absolut forskel i effekt			Relativ forskel i effekt			Metode anvendt til kvantitativ syntese	Er resultat anvendt i den sundheds-økonomiske analyse?	
	Studier inkluderet i analysen	Forskel	CI	P-værdi	Forskel	CI			P-værdi
Eksempel: Samlet medianoverlevelse		NA	NA	NA	HR: 0,70	0,55-0,90	0,005	HR'er for de inkluderede studier blev syntetiseret ved hjælp af random effects-meta-analyse (DerSimonian-Laird).	Ja/Nej
Eksempel: 1-årig overlevelse		10,7	2,39-19,01	0,01	HR: 0,70	0,55-0,90	0,005	HR'er for de inkluderede studier blev syntetiseret ved hjælp af random effects-meta-analyse (DerSimonian-Laird). Den absolutte forskel blev estimeret ved at anvende den efterfølgende HR på en antaget 1-årig overlevelseshastighed på 64,33 % i komparatorgruppen.	
Eksempel: Helbredsrelateret livskvalitet		-4,5	-8,97 til -0,03	0,04	NA	NA	NA	Resultater for helbredsrelateret livskvalitet for de inkluderede studier blev syntetiseret med den standardiserede middelforskel (SMD).	



Effekt mål	Absolut forskel i effekt			Relativ forskel i effekt			Metode anvendt til kvantitativ syntese	Er resultat anvendt i den sundheds-økonomiske analyse?
	Studier inkluderet i analysen	Forskel	CI	P-værdi	Forskel	CI		
							<p>Den estimerede meta-analytiske SMD på -0,3 (95 % CI -2,99 til -0,01) blev omdannet til skalaen ZZZ* under forudsætning af en standardafvigelse for population på 15 på ZZZ*-skalaen.</p> <p>*Udfyld navnet på et passende mål for helbredsrelateret livskvalitet.</p>	
Indsæt effekt mål 4								



Appendix D. Ekstrapolering

[Beskriv detaljeret, hvordan ekstrapolering er udført i henhold til afsnit 6.4.2 og 6.4.3 i [metodevejledningen](#) og bilaget "[Anvendelse af forløbsdata i sundhedsøkonomiske analyser](#)".

- Angiv, hvilken parametrisk funktion der blev valgt til henholdsvis interventionen og komparatoren. Alle standardmæssige parametriske modeller (eksponentiel, Weibull, Gompertz, gamma, log normal, log-logistik og generaliseret gamma) og andre overvejede ekstrapoleringer skal være tilgængelige i Excel-modellen.
- Angiv, om ekstrapoleringsmodellerne til interventionen og komparatoren er indpasset i en fælles model eller uafhængigt.
- Afsnittet skal indeholde en diskussion om brug af den samme eller en anden parametrisk funktion til ekstrapolering af data for interventionen og komparatoren.
- En grafisk repræsentation af datakurverne for tid til hændelse, hvor både Kaplan-Meier-estimatet (KM) og de parametriske fordelinger vises på samme figur, skal præsenteres i dette afsnit (for både intervention og komparator). Figuren skal indeholde en graf med den generelle populations dødelighed og skal vise hele modellens tidshorizont.
- Beskriv, om (og hvordan) justeringer er foretaget for behandlingsskift/overkrydsning (intervention og/eller komparator).
- Beskriv og redegør for, hvordan ekstrapoleringerne er valideret, og præsenter resultaterne. Præsenter en grafisk repræsentation af valideringen, når det er relevant.]

D.1 Ekstrapolering af [effektmål 1]

D.1.1 Datainput

D.1.2 Model

D.1.3 Proportionale hazarder

[Hvis ekstrapoleringsmodellen er afhængig af proportionale hazarder, skal der medtages et plot med Schoenfeld-residualer og et log-kumulativt hazard-plot.]

D.1.4 Vurdering af statistisk fit (AIC og BIC)

[Medtag en tabel med AIC og BIC, og diskuter den statistiske fit.]

D.1.5 Vurdering af visuel fit

D.1.6 Vurdering af hazard-funktioner



[Medtag et plot af effektmålets hazard-funktion. Plottene skal præsenteres i særskilte figurer for henholdsvis interventionen og komparatoren og skal inkludere den estimerede hazard for de observerede data (hvis det er relevant). Plottet skal diskuteres i forbindelse med valgt fordeling for ekstrapolering af effektmålets data.]

D.1.7 Validering og diskussion af ekstrapolerede kurver

D.1.8 Justering af baggrunds dødelighed

D.1.9 Justering for behandlingsskift/overkrydsning

D.1.10 Aftagende effekt

D.1.11 Kureringspunkt

D.2 Ekstrapolering af [effektmål 2]

[For hvert effektmål udfyldes dette afsnit med det samme indberetningskema som angivet i afsnit D.1]



Appendix E. Alvorlige uønskede hændelser

[Angiv alle alvorlige uønskede hændelser, der er observeret i studiet]



Appendix F. Helbredsrelateret livskvalitet

[Hvis specifikke domæner fra evalueringsinstrumentet skal fremhæves, skal data præsenteres her. Argumentér for relevansen af de domænespecifikke data.]



Appendix G. Probabilistiske følsomhedsanalyser

[Vis i Tabel 40, hvilke data/antagelser (punkttestimat samt nedre og øvre grænse) der danner grundlag for de valgte sandsynlighedsfordelinger, som anvendes i den probabilistiske analyse.]

Tabel 40. Oversigt over parametre i PSA

Inputparameter	Punkttestimat	Nedre grænse	Øvre grænse	Sandsynlighedsfordeling
Sandsynligheder				
Effekt mål A	0,72			Beta
HSUV				
Tilstand A	0,79			Beta
Omkostninger				
Indlæggelse	20000			Gamma



Appendix H. Litteratursøgninger for den kliniske vurdering

H.1 Effekt og sikkerhed af intervention og komparator(er)

[Følg afsnit 3 i [metodevejledningen](#). Beskriv, hvordan litteratursøgningen blev udført. Redegør for valget af de anvendte søgekriterier og udtryk, søgefiltre samt inklusions- og eksklusionskriterier. Der skal gives tilstrækkelige oplysninger til, at resultaterne kan reproducere. Litteratursøgningen accepteres i udgangspunktet ikke, hvis den er mere end et år gammel. Er dette tilfældet, bør der foretages en søgning (f.eks. i PubMed) efter nyere litteratur for intervention og valgte komparator(er).

Hvis en eksisterende/global systematisk litteraturgennemgang (SLR) (gen)bruges, skal bilaget udfyldes med data/oplysninger fra denne SLR, og det skal tydeligt fremgå, hvordan SLR'en er tilpasset den foreliggende ansøgning. Inklusions- og eksklusionskriterierne, PRISMA-diagram og liste over udeladte fuldtekstreferencer skal afspejle formålet med ansøgningen. Uredigerede tekniske rapporter eller SLR'er accepteres derfor ikke i/som bilaget. Et redigerbart PRISMA-rutediagram findes [sidst i dette dokument](#). Dette diagram skal anvendes ved (gen)brug af eksisterende SLR, så den lokale tilpasning fremgår, dvs. hvor mange referencer der er inkluderet og ekskluderet fra den originale SLR. Jf. ovenfor bør der søges efter nyere litteratur (f.eks. i PubMed) for intervention og valgte komparator(er), hvis litteratursøgningen er mere end et år gammel.

Formål med litteratursøgningen: Hvilke spørgsmål forventes litteratursøgningen at besvare?

Databaser/andre kilder: Udfyld databaserne og andre kilder, f.eks. konferencemateriale anvendt i litteratursøgningen.]

Tabel 41. Bibliografiske databaser inkluderet i litteratursøgningen

Database	Platform/kilde	Relevant periode for søgningen	Dato for gennemført søgning
Embase	F.eks. Embase.com	F.eks. 1970 til i dag	dd.mm.åååå
Medline	F. eks. Ovid el. PubMed		dd.mm.åååå
CENTRAL	F. eks. Wiley-plattform		dd.mm.åååå

Forkortelser:



Tabel 42. Andre kilder inkluderet i litteratursøgningen

Kilde	Placering/kilde	Søgestrategi	Dato for søgning
F.eks. NICE	www.nice.org.uk		dd.mm.åååå
F.eks. EMA's hjemmeside			dd.mm.åååå

Forkortelser:

Tabel 43. Konferencemateriale inkluderet i litteratursøgningen

Konference	Kilde til abstracts	Søgestrategi	Søgte ord/udtryk	Dato for søgning
Konferencenavn	F.eks. konferencewebsted	Manuel søgning	Anfør enkeltstående udtryk, der bruges til at søge i konference-materialet:	dd.mm.åååå
	Tillæg til tidsskrift [indsæt reference]	Skimming af abstraktsamling		dd.mm.åååå

H.1.1 Søgestrategier

[Beskriv udviklingen af søgestrategien og søgestrengen. Angiv inklusions- og eksklusionskriterierne for søgningen, og begrund (f.eks. patientpopulation, intervention, komparator, effektmål, studiedesign, sprog, tidsgrænser osv.).]

[Søgningen skal dokumenteres med præcise søgestrengelinje for linje, inkl. resultater, for hver database.]

Tabel 44. Søgestrategi for [navn på database]

Nr.	Forespørgsel	Resultater
Nr. 1		88244
Nr. 2		85778
Nr. 3		115048
Nr. 4		7011
Nr. 5		10053
Nr. 6		12332



Nr.	Forespørgsel	Resultater
Nr. 7		206348
Nr. 8		211070
Nr. 9	Nr. 7 ELLER nr. 8	272517
Nr. 10	Nr. 3 OG nr. 6 OG nr. 9	37

H.1.2 Systematisk valg af studier

[Beskriv udvælgelsesprocessen, herunder antal reviewere, og hvordan uoverensstemmelser blev løst. Medtag en tabel med kriterier for inklusion eller eksklusion. Hvis tabellen relaterer sig til en eksisterende SLR med bredere sigte, angiv da, hvilke kriterier der er relevante for den foreliggende ansøgning.]

Tabel 45. Inklusions- og eksklusionskriterier anvendt til vurdering af studier

Klinisk effekt	Inklusionskriterier	Eksklusionskriterier	Ændring, lokal tilpasning
Population			
Intervention			
Komparatorer			
Effekt mål			
Studiedesign/ publikationstype			
Sprogbe grænsninger			

[Indsæt PRISMA-flowdiagram(mer) her ([se eksempel her](#)), eller brug det redigerbare diagram [sidst i dette dokument](#). Hvis der tages udgangspunkt i en eksisterende SLR, skal det redigerbare diagram anvendes, så det fremgår, hvad der er inkluderet og ekskluderet fra den originale SLR.]



Tabel 46. Oversigt over studiedesign for studier inkluderet i analyserne

Studie/tid	Formål	Studiedesign	Patient-population	Intervention og komparator (prøvestørrelse (n))	Primært effektmål og opfølgingsperiode	Sekundært effektmål og opfølgingsperiode
------------	--------	--------------	--------------------	---	--	--

Studie 1

Studie 2

H.1.3 Ekskluderede fuldtekstreferencer

[Angiv i liste- eller tabelform de referencer (fuld citation), der blev fravalgt under fuldtekstscrening, og beskriv kort årsagen til fravalg. Hvis der tages udgangspunkt i en eksisterende SLR, skal listen bestå af de referencer, der er inkluderet i den originale SLR, men ekskluderet i foreliggende ansøgning.]

H.1.4 Kvalitetsvurdering

[Beskriv styrker og svagheder i den udførte litteratursøgning.]

H.1.5 Ikke-offentliggjorte data

[Kvaliteten af ikke-offentliggjorte data skal adresseres, og det skal angives om og hvornår det ikke-offentlige data forventes at blive publiceret.]



Appendix I. Litteratursøgninger for helbredsrelateret livskvalitet

I.1 Helbredsrelateret livskvalitet

[Følg afsnit 3 og 7.1.2 i [metodevejledningen](#).

Beskriv, hvordan litteratursøgningen efter dataene for helbredsrelateret livskvalitet blev udført. Redegør for de anvendte kilder, valg af søgekriterier og udtryk, søgefiltre samt inklusions- og eksklusionskriterier. Der skal gives tilstrækkelige oplysninger til, at resultaterne kan reproducere. Litteratursøgningen accepteres i udgangspunktet ikke, hvis den er mere end et år gammel. Er dette tilfældet, bør der foretages en søgning (f.eks. i PubMed) efter nyere litteratur.

Hvis eksisterende/global systematisk litteraturgennemgang (SLR) (gen)bruges, skal bilaget udfyldes med data/oplysninger fra denne SLR, og det skal tydeligt fremgå, hvordan SLR'en er tilpasset den foreliggende ansøgning. Inklusions- og eksklusionskriterierne, PRISMA-rutediagram og liste over udeladte fuldttekstreferencer skal afspejle formålet med ansøgningen. Uredigerede tekniske rapporter eller SLR'er accepteres derfor ikke i/som bilaget. Find et redigerbart PRISMA-diagram [sidst i dette dokument](#). Dette diagram skal anvendes ved (gen)brug af eksisterende SLR, så den lokale tilpasning fremgår, dvs. hvor mange referencer der er inkluderet og ekskluderet fra den originale SLR. Jf. ovenfor bør der søges efter nyere litteratur (f.eks. i PubMed), hvis litteratursøgningen er mere end et år gammel.

Hvis der suppleres med eller alene er foretaget målrettede søgninger, f.eks. til identifikation af fald i helbredsrelateret livskvalitet som følge af bivirkninger (disutilities), skal disse beskrives. Redegør i særskilte afsnit (for hver individuel søgning) for de anvendte kilder, valg af søgekriterier og -udtryk, og forklar processen for inklusion og eksklusion. Der skal gives tilstrækkelige oplysninger til, at resultaterne kan reproducere, hvor det er muligt.

Formål med litteratursøgning: Hvilke spørgsmål forventes litteratursøgningen at besvare?

Kilder: Beskriv kort, hvilke databaser og andre kilder der blev brugt i litteratursøgningen.]

Table 47. Bibliografiske databaser inkluderet i litteratursøgningen

Database	Platform	Relevant periode for søgningen	Dato for gennemført søgning
Embase	Embase.com		dd.mm.åååå
Medline	Ovid		dd.mm.åååå



Database	Platform	Relevant periode for søgningen	Dato for gennemført søgning
Specifikke sundhedsøkonomiske databaser. ¹			dd.mm.åååå

Forkortelser:

Tabel 48. Andre kilder inkluderet i litteratursøgningen

Kildenavn	Placering/kilde	Søgestrategi	Dato for søgning
F.eks. NICE	www.nice.org.uk		dd.mm.åååå
CEA Registry	Tufts CEA - Tufts CEA		dd.mm.åååå

Tabel 49. Konferencemateriale inkluderet i litteratursøgningen

Konference	Kilde til abstracts	Søgestrategi	Søgte ord/udtryk	Dato for søgning
Konferencenavn	F.eks. konference-websted	Elektronisk søgning	Anfør enkeltstående udtryk, der bruges til at søge i kongresmaterialet:	dd.mm.åååå
	Tillæg til tidsskrift [indsæt reference]	Skimming af abstraktsamling		dd.mm.åååå

1.1.1 Søgestrategier

[Beskriv udviklingen af søgestrategien og søgestrengen. Angiv inklusions- og eksklusionskriterierne for søgningen, og begrund (f.eks. patientpopulation, effektmål, studiedesign, sprog, tidsgrænser osv.).

Søgningen skal dokumenteres for hver database eller ressource, herunder anvendte udtryk og syntaks, antal hentede resultater, i nedenstående tabel.

¹ Papaioannou D, Brazier J, Paisley S. Systematic searching and selection of health state utility values from the literature. Value Health. 2013;16(4):686-95.



Beskriv, hvilke kriterier der er blevet brugt til at afvise irrelevante studier (f.eks. en tabel til registrering af udeladelser, se tabel 5 i [NICE DSU Teknisk supportdokument 9](#)), og hvordan det endelige valg er truffet. Brug PRISMA-diagrammer, hvis det er relevant ([se eksempel her](#)), eller brug den redigerbare tabel [sidst i dette dokument](#)].

Tabel 50. Søgestrategi for [navn på database]

Nr.	Forespørgsel	Resultater
Nr. 1		88244
Nr. 2		85778
Nr. 3		115048
Nr. 4		7011
Nr. 5		10053
Nr. 6		12332
Nr. 7		206348
Nr. 8		211070
Nr. 9	Nr. 7 ELLER nr. 8	272517
Nr. 10	Nr. 3 OG nr. 6 OG nr. 9	37

Resultater af litteratursøgningen inkluderet i modellen/analysen:

[Indsæt resultater i en tabel]

I.1.2 Kvalitetsvurdering og generaliserbarhed af estimater

[Giv en komplet kvalitetsvurdering for hvert relevant identificeret studie. Når der anvendes ikke-danske estimater, skal generaliserbarhed adresseres.]

I.1.3 Ikke-offentliggjorte data

[Kvaliteten af ikke-offentliggjorte data skal adresseres, og det skal angives om og hvornår det ikke-offentlige data forventes at blive publiceret.]



Appendix J. Litteratursøgninger for input til den sundhedsøkonomiske model

J.1 Ekstern litteratur til input i den sundhedsøkonomiske model

[Beskriv og dokumentér, hvordan litteraturen til modellen blev identificeret og valgt. Det kan være en kombination af systematiske databasesøgninger, målrettede søgninger osv. Redegør i særskilte afsnit (for hver type søgning) for de anvendte kilder, valget af de anvendte søgekriterier og udtryk, og forklar processen for inklusion og eksklusion. Der skal gives tilstrækkelige oplysninger til, at resultaterne kan reproducere, hvor det er muligt.]

J.1.1 Eks. systematisk søgning efter [...]

[Formål med litteratursøgningen: Hvilke spørgsmål forventes litteratursøgningen at besvare?]

Tabel 51. Kilder inkluderet i søgningen

Database	Platform/kilde	Relevant periode for søgningen	Dato for gennemført søgning
Embase	F.eks. Embase.com	F.eks. 1970 til i dag	dd.mm.åååå
Medline			dd.mm.åååå
CENTRAL	Wiley-platform		dd.mm.åååå

Forkortelser:

[Beskriv udvælgelsesprocessen og kriterierne for inklusion eller eksklusion. For systematiske søgninger gælder kravene fra litteratursøgningen efter klinisk evidens, se Appendix H].

J.1.2 Eks. målrettet litteratursøgning efter [estimer]

[Formål med litteratursøgningen: Hvilke spørgsmål forventes litteratursøgningen at besvare?]

Tabel 522. Kilder inkluderet i den målrettede litteratursøgning

Kildenavn/ database	Placering/kilde	Søgestrategi	Dato for søgning
F.eks. NICE	www.nice.org.uk		dd.mm.åååå



Kildenavn/ database	Placering/kilde	Søgestrategi	Dato for søgning
------------------------	-----------------	--------------	------------------

dd.mm.åååå

Forkortelser:

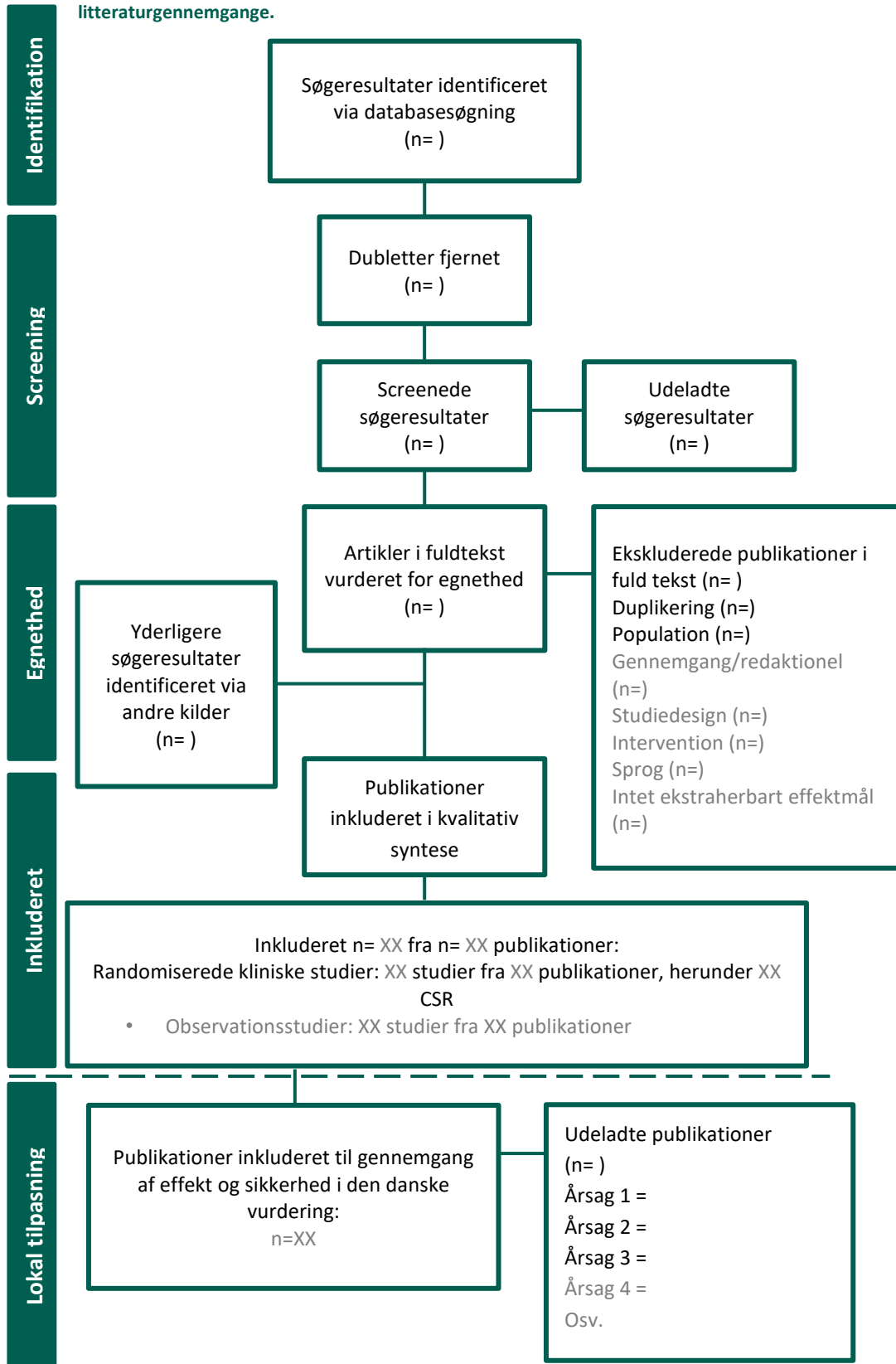
[Beskriv udvælgelsesprocessen og kriterierne for inklusion eller eksklusion.]

Resultater af litteratursøgninger inkluderet i modellen:

[Indsæt resultater i en tabel]



Eksempel på PRISMA-diagram. Diagrammet kan redigeres og kan bruges til at registrere søgeresultaterne fra litteratursøgninger og til tilpasning af eksisterende systematiske litteraturgennemgange.



Medicinrådet

Sekretariat

Dampfærgevej 21-23, 3. sal
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk