

Metodevejledning for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme sygdomsområde (behandlingsvejledning)



Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og indikationsudvidelser skal anbefales som mulig standardbehandling. Medicinrådet udarbejder også behandlingsvejledninger for anvendelse af medicin på sygehusene. Derudover kan Medicinrådet tage andre typer sager op, der handler om medicinanvendelse.

Denne metodevejledning beskriver, hvordan Medicinrådet arbejder, når det skal vurdere flere lægemidler inden for samme sygdomsområde. Det er det arbejde, der ligger til grund for de fælles regionale behandlingsvejledninger.

Opgaver og rollefordeling

Medicinrådet består af tre enheder: Rådet, sekretariatet og fagudvalgene. Når behandlingsvejledningerne bliver udarbejdet, er rollefordelingen mellem de tre enheder følgende:

- *Rådet* beslutter, hvilke behandlingsvejledninger der skal udarbejdes eller opdateres, og godkender de endelige dokumenter.
- *Sekretariatet* er overordnet projekt- og metodeansvarlige, faciliterer fagudvalgets arbejde og udarbejder udkast til dokumenterne.
- *Fagudvalgene* bidrager med specifik viden om sygdom og behandling inden for deres fagområde og samarbejder med sekretariatet om udkast til behandlingsvejledninger inden for et sygdomsområde.

I metodevejledningen anvendes "Medicinrådet" som en samlet betegnelse for det arbejde, der udføres i forbindelse med behandlingsvejledninger, med undtagelse af, når der henvises til Rådets godkendelser af de enkelte produkter, eller når der er tale om kliniske vurderinger og estimater fra fagudvalgene.

Om metodevejledningen

Metodevejledningen skal være med til at give patienter, sundhedspersonale og virksomheder indsigt i Medicinrådets arbejde med behandlingsvejledninger samt skabe transparens om Medicinrådets metoder. Desuden skal metodevejledningen fungere som redskab for sekretariatets medarbejdere og fagudvalget i arbejdet med behandlingsvejledninger.

Metodevejledningen indeholder:

- det *metodiske grundlag* for udarbejdelse af behandlingsvejledninger, omkostningsanalyser og lægemiddelrekommandationer og en beskrivelse af de forskellige typer data og analyser, som Medicinrådet anvender som grundlag for behandlingsvejledningen.



- en beskrivelse af *processer* for, hvordan Medicinrådet igangsætter, udarbejder, opdaterer og vedligeholder behandlingsvejledninger.

Metodevejledningen version 2.0 er godkendt af Rådet.

Dokumentoplysninger	
Godkendelsesdato	20. juni 2024
Ikrafttrædelsesdato	20. juni 2024
Dokumentnummer	196760
Versionsnummer	2.0



Indholdsfortegnelse

1. Introduktion	5
1.1 Formål og kriterier	5
1.2 Om behandlingsvejledninger	5
1.2.1 Behandlingsvejledningens dokumenter.....	6
1.2.2 Proces for udarbejdelse af behandlingsvejledninger.....	6
2. Protokol	8
2.1 Om protokollen.....	8
2.2 Indhold i protokollen	8
2.2.1 Baggrund og introduktion.....	8
2.2.2 Medicinrådets kliniske spørgsmål.....	9
2.2.3 Valg af effektmål	10
2.2.4 Definition af mindste klinisk relevante forskel	11
2.2.5 Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler.....	11
2.2.6 Øvrige forhold vedrørende behandlingen	12
2.2.7 Strategi for litteratursøgning og kvalitetsvurdering af evidensen	13
2.2.8 Klinisk sammenligningsgrundlag og omkostningsanalyse	15
3. Evidensgennemgang og opsummering	16
3.1 Om evidensgennemgangen og opsummeringen	16
3.2 Indhold i evidensgennemgangen og opsummeringen.....	16
3.2.1 Beskrivelse af evidensgrundlaget.....	17
3.2.2 Resultat af litteratursøgning	17
3.2.3 Dataekstraktion og -analyse	18
3.2.4 Valg af analysemetode.....	18
3.2.5 Resultater per effektmål	20
3.2.6 Kvalitetsvurdering af evidensen.....	21
3.2.7 Vurdering af ligestilling af lægemidlerne	23
3.2.8 Resultater for andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidlerne.....	23
3.2.9 Resultater for kriterier for anvendelse	24
3.3 Medicinrådets samlede kliniske vurdering af lægemidlerne	24
3.3.1 Indplacering af lægemidler	24
3.3.2 Fastsættelse af efterlevelseshøjde.....	26
3.4 Medicinrådets kliniske sammenligningsgrundlag	26
4. Opdatering af behandlingsvejledninger og direkte indplaceringer	28
4.1 Om opdateringer	28
4.1.1 Opdatering af evidensgennemgangen.....	28
4.2 Direkte indplaceringer af nye lægemidler	29
5. Omkostningsanalyser	30



5.1	Om omkostningsanalyser.....	30
5.2	Indhold i omkostningsanalyser	30
5.2.1	Proces for udarbejdelse af omkostningsanalyser	31
5.2.2	Metoder til opgørelse af omkostninger	32
5.2.3	Dataindsamling og -grundlag	32
5.2.4	Resultat af omkostningsanalysen	33
5.2.5	Usikkerheder og følsomhedsanalyser	34
6.	Lægemiddelrekommandationer	35
6.1	Om lægemiddelrekommandationer	35
6.2	Udarbejdelse af lægemiddelrekommandationer	35
6.2.1	Rangering af lægemidler i lægemiddelrekommandationen	36
6.2.2	Opdatering af lægemiddelrekommandationer	37
7.	Versionslog	38



1. Introduktion

Dette kapitel indeholder en beskrivelse af Medicinrådets fælles regionale behandlingsvejledninger (herefter behandlingsvejledninger), herunder proces for udarbejdelse og opdatering af de dokumenter, som Medicinrådet udarbejder i forbindelse med behandlingsvejledningerne.

'Behandlingsvejledning' anvendes som en samlet betegnelse for Medicinrådets arbejde i forbindelse med vurdering af flere lægemidler inden for et sygdomsområde.

1.1 Formål og kriterier

Formålet med Medicinrådets behandlingsvejledninger er at vurdere, hvilke lægemidler der ud fra en samlet klinisk og økonomisk betragtning er mest hensigtsmæssige at behandle patienter med inden for et sygdomsområde.

Kriterier for udarbejdelse af behandlingsvejledninger er beskrevet nærmere på [Medicinrådets hjemmeside](#). Alle kan opfordre Medicinrådet til at udarbejde eller opdatere en eksisterende behandlingsvejledning eller omkostningsanalyse.

1.2 Om behandlingsvejledninger

Behandlingsvejledningen indeholder Medicinrådets kliniske vurdering af de lægemidler, der kan sammenlignes, inden for et sygdomsområde. Relevante overvejelser er typisk:

- Hvilke lægemidler udgør den bedste behandling, og betragtes nogle af dem som ligeværdige alternativer til den relevante patientgruppe?
- Hvilke patienter kan behandles med lægemidlerne?

Desuden adresserer behandlingsvejledningen hvilke kriterier der er for anvendelse af lægemidlerne:

- Kriterier for opstart af behandling
- Kriterier for skift af behandling
- Kriterier for stop eller dosisjustering af behandling

Medicinrådets arbejde med behandlingsvejledninger er inspireret af [GRADE](#) (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation System*), som er et internationalt system, der bruges til at vurdere kvaliteten af evidensen og til at give anbefalinger.

I Medicinrådets behandlingsvejledninger anvendes metoden til at udvælge og vurdere kvaliteten af evidensen, men ikke til at formulere anbefalinger. Det skyldes, at Medicinrådet vurderer lægemidler med henblik på, om de kan betragtes som ligestillede, hvilket ikke er et element, som indgår i GRADE. Medicinrådet benytter heller ikke GRADEs mulighed for at give stærke og svage anbefalinger af enkelte lægemidler.



1.2.1 Behandlingsvejledningens dokumenter

Medicinrådets behandlingsvejledning for et sygdomsområde omfatter følgende dokumenter¹:

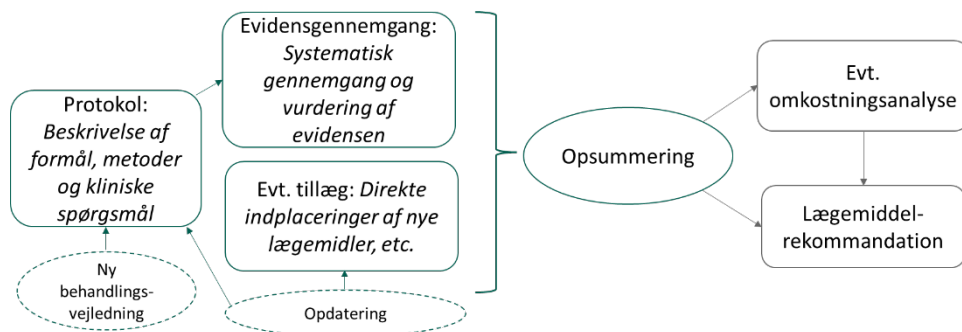
- **Protokol for evidensgennemgang:** Beskrivelse af formål og metoder til at besvare de kliniske spørgsmål.
- **Evidensgennemgang:** Gennemgang af evidensen for de kliniske spørgsmål, herunder stillingtagen til eventuel klinisk ligestilling af de inkluderede lægemidler.
 - Eventuelle **tillæg** til evidensgrundlaget, fx ved direkte indplaceringer af nye lægemidler.
- **Opsummering af evidensgennemgang:** Evidensgennemgangens konklusioner, herunder Medicinrådets samlede kliniske vurdering og indplacering af lægemidlerne.

På baggrund af behandlingsvejledningen kan Medicinrådet udarbejde følgende dokumenter:

- **Omkostningsanalyse:** Vurdering af behandlingsrelaterede omkostninger — som er omkostninger udover lægemiddelomkostninger — der er forbundet med behandling med de klinisk ligestillede lægemidler.
- **Lægemiddelrekommandation:** Anbefaling til regionerne om hvilke lægemidler, der bør anvendes samt kriterier herfor, på baggrund af kliniske såvel som økonomiske aspekter ved behandlingerne.

1.2.2 Proces for udarbejdelse af behandlingsvejledninger

Medicinrådets proces for udarbejdelse af behandlingsvejledninger og tilhørende dokumenter er illustreret i Figur 1-1.



Figur 1-1. Udarbejdelse af Medicinrådets behandlingsvejledninger

Behandlingsvejledningen udgøres af en *protokol*, en *evidensgennemgang*, eventuelle *tillæg* og en *opsummering*, jf. Figur 1-1. Disse dokumenter omfatter en uddybning af metoder og evidensgrundlaget bag Medicinrådets vurderinger og rekommandationer om lægemiddelbehandling inden for sygdomsområdet, jf. kapitel 2 og kapitel 3.

¹ Dokumentstruktur og navngivning kan ændres over tid, hvilket vil afspejles på Medicinrådets hjemmeside.



Et væsentligt aspekt af Medicinrådets arbejde er at opdatere og vedligeholde de eksisterende behandlingsvejledninger, i takt med at der kommer ny evidens for sygdomsområdet, fx ved direkte indplacering af nye lægemidler eller som følge af nye oplysninger om et eller flere af de inkluderede lægemidler. Ved behov for større opdateringer udarbejder Medicinrådet en protokol for opdateringen og en opdateret evidensgennemgang, jf. Figur 1-1. Processen for opdateringer er nærmere beskrevet i kapitel 4.

I *opsummeringen* formidles konklusionerne af Medicinrådets seneste vurdering af sygdomsområdet på baggrund af evidensgennemgangen og eventuelle tillæg. Her kan læseren også se Medicinrådets samlede kliniske vurdering og indplacering af de inkluderede lægemidler.

I en eventuel *omkostningsanalyse* opgøres de behandlingsrelaterede omkostninger ved brug af de ligestillede lægemidler, jf. kapitel 5. Omkostningsanalysen danner grundlag for Medicinrådets *lægemiddelrekommandation* for de enkelte sygdomsområder, hvor de ligestillede lægemidler rangeres ud fra deres totalomkostninger (behandlingsrelaterede omkostninger + lægemiddelomkostninger opgjort på baggrund af Amgros' udbud eller ved prisregulering af eksisterende aftaler), jf. kapitel 6.

Tidshorisont

Udarbejdelse af en ny behandlingsvejledning for et sygdomsområde kan tage op til 12 måneder, fra der er truffet beslutning om at lave en behandlingsvejledning, til de respektive dokumenter er udarbejdet, godkendt og offentliggjort på Medicinrådets hjemmeside. Udarbejdelse af protokollen tager ca. 2 måneder, mens evidensgennemgangen og opsummeringen typisk kan udarbejdes inden for 6-8 måneder.

Tidshorisonten afhænger af omfanget og kompleksiteten af evidensen for sygdomsområdet, herunder hvor mange kliniske spørgsmål der skal besvares. Tidshorisonten vil oftest være kortere ved opdateringer af eksisterende behandlingsvejledninger, da evidensgennemgangen typisk vil være mere afgrænset.

Udarbejdelse af en eventuel omkostningsanalyse tager ca. 2 måneder og kan igangsættes, når det kliniske sammenligningsgrundlag, der viser dosis og sammenligningsperiode for de ligestillede lægemidler, er fastlagt i behandlingsvejledningen. I særlige tilfælde kan en omkostningsanalyse godkendes samtidig med behandlingsvejledningen.

Udarbejdelse eller opdatering af lægemiddelrekommandationen sker, efter at Amgros har afsluttet udbud eller prisregulering for sygdomsområdet. Herefter kan lægemiddelrekommandation udarbejdes og godkendes på ca. 1-2 måneder.

Status for udarbejdelse af de enkelte dokumenter kan ses på Medicinrådets hjemmeside.



2. Protokol

Dette kapitel indeholder en beskrivelse af, hvordan Medicinrådet udarbejder protokoller, og hvad disse indeholder, herunder definition af kliniske spørgsmål og effektmål samt strategi for litteratursøgning og analyser.

2.1 Om protokollen

Protokollen skal sikre transparens i baggrunden for Medicinrådets arbejde med behandlingsvejledninger samt en stringens i de metoder og analyser, der anvendes til at besvare de kliniske spørgsmål.

Udarbejdelse af protokollen igangsættes, når Rådet har besluttet, at der skal udarbejdes en behandlingsvejledning for et sygdomsområde.

Alle protokoller godkendes af Rådet og offentliggøres efterfølgende på Medicinrådets hjemmeside.

2.2 Indhold i protokollen

De primære elementer i protokollen er:

- Baggrund og introduktion til sygdomsområdet og lægemidlerne
- Medicinrådets kliniske spørgsmål og valg af effektmål
- Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler og øvrige forhold vedrørende behandlingen
- Strategi for litteratursøgning og kvalitetsvurdering af evidensen
- Strategi for klinisk sammenligningsgrundlag og omkostningsanalyse.

De enkelte elementer gennemgås i nedenstående.

2.2.1 Baggrund og introduktion

I protokollen beskrives baggrunden for Rådets beslutning om at udarbejde en behandlingsvejledning for sygdomsområdet, og hvilke kriterier beslutningen baseres på.

Beskrivelse af sygdommen og aktuell behandling

Beskrivelse af sygdommen inkluderer typisk en gennemgang af diagnose, patogenese, symptomer, prognose, incidens og prævalens i Danmark. Desuden beskrives det aktuelle behandlingsforløb for patientpopulationen gerne i form af en behandlingsalgoritme. Endelig angives, hvor mange patienter der aktuelt er eller forventes at være i behandling med de inkluderede lægemidler.



Hvis der er patientpopulationer/behandlingslinjer, som Medicinrådet fravælger i behandlingsvejledningen, gives en begrundelse herfor. Det kan fx være børn eller gravide.

Hvis behandlingen vedrører flere sygdomme, beskrives de relevante patientgrupper, som indgår i behandlingsvejledningen.

Beskrivelse af lægemidlerne

Alle lægemidler, som anvendes i dansk klinisk praksis, kan som udgangspunkt indgå i behandlingsvejledningen². Hvis bestemte lægemidler fravælges, fx hvis de betragtes som obsolete, skal protokollen indeholde argumentation herfor.

Både lægemidler, som Medicinrådet har anbefalet i processen for nye lægemidler, og lægemidler, som Medicinrådet ikke har anbefalet som standardbehandling, kan indgå i behandlingsvejledningen. Ligeledes kan lægemidler, som ikke tidligere er blevet vurderet af Medicinrådet, indgå.

2.2.2 Medicinrådets kliniske spørgsmål

Hovedformålet med protokollen er at fastlægge de kliniske spørgsmål, som også er udgangspunkt for de metoder og analyser, som efterfølgende anvendes i evidensgennemgangen.

Der er ikke nogen øvre grænse for, hvor mange kliniske spørgsmål der kan indgå i protokollen. Medicinrådet kan vælge at have kliniske spørgsmål, der dækker separate kliniske områder eller separate grupper af lægemidler. Det kan fx være ved kræftsygdomme, hvis der både eksisterer targeterede og ikke-targeterede behandlinger til forskellige indikationer.

Formulering af det kliniske spørgsmål og PICO

Det kliniske spørgsmål skal typisk bruges til at sammenligne effekt og sikkerhed af lægemidler til den samme patientgruppe. Det kliniske spørgsmål kan i så fald formuleres som:

- *Er der klinisk betydende forskel på <indsæt lægemidlerne> til behandling af patienter med <indsæt sygdom>?*

Til hvert af den type spørgsmål knytter Medicinrådet en definition af patientgruppen, interventionerne (lægemidlerne), alternativet til interventionerne og effektmålene. Dette forkortes PICO (*Population, Intervention, Comparison and Outcomes*).

- **Population:** Definition af sygdommen/tilstanden og patientgruppen med relevante karakteristika. Hvis det er relevant, skal der også være en definition af subpopulationer, jf. nedenstående.
- **Intervention:** Definition af interventionerne, altså de lægemidler, som inkluderes inden for sygdomsområdet. Herunder beskrives, hvilke variationer (dosis,

² Rammerne for Medicinrådets anbefaling af brug af lægemidler off-label er beskrevet i [Juridisk notat om off-label \(medicinraadet.dk\)](https://www.medicinraadet.dk/juridisk-notat-om-off-label)



administrationsform o.l.) der findes af lægemidlerne, og det angives specifikt, hvilke variationer der inkluderes.

- **Comparator** (komparator): Da Medicinrådet ofte vil sammenligne alle de angivne interventioner, bliver de på den måde hinandens komparatorer. Placebo kan også indgå som komparator.
- **Outcomes** (effekt mål): Definition og vægtning af de effekt mål, som lægemidlerne sammenlignes ud fra, samt definition af mindste klinisk relevante forskelle for hvert effekt mål, jf. afsnit 2.2.4.

Definition af PICO danner ligeledes grundlag for litteratursøgningen, jf. afsnit 2.2.7.

Subpopulationer

Der bør foreligge et klinisk rationale for at opdele i subpopulationer. Årsager til at opdele i subpopulationer kan fx være følgende:

- Patientgruppen er opdelt i subpopulationer i klinisk praksis, og disse subpopulationer behandles med forskellige lægemidler.
- Baseret på lægemidlets virkningsmekanisme forventes en særlig gruppe af patienter at opnå et bedre/dårligere respons og/eller flere/færre bivirkninger end andre grupper.
- Subpopulationen kan også være baseret på, hvilken behandling patientpopulationen tidligere har modtaget.

2.2.3 Valg af effekt mål

I protokollen udvælger Medicinrådet de effekt mål, hvor det vurderes, at sammenligningen af lægemidlernes effekt og sikkerhed bliver bedst belyst.

Effekt mål kan omfatte kliniske hændelser (fx død, sygdomsprogression og indlæggelser) og/eller andre patientrelevante effekt mål (fx symptomer, livskvalitet og funktionsevne).

Almindeligvis inddrager Medicinrådet ikke mere end syv effekt mål i protokollen, og det er muligt at differentiere effektmålene på tværs af de kliniske spørgsmål.

Alle inkluderede effekt mål vægtes som værende enten *kritiske* eller *vigtige*. Der udvælges to eller tre kritiske effekt mål, mens eventuelt øvrige effekt mål vil være vigtige. De kritiske effekt mål er dem, som vurderes at have størst betydning for patienten i forhold til behandlingen, og som derfor også vægter mest i sammenligningen mellem de inkluderede lægemidler. Vægtningen af effekt mål vil variere mellem sygdomsområder. Fx vil samlet overlevelse være kritisk i nogle sammenhænge og livskvalitet i andre, mens afhjælpning af ikke-ålvorlige, men meget hyppige bivirkninger, vil være kritisk for nogle sygdomme.

I ligestillingen af lægemidlerne inddrages resultater for alle relevante kritiske og vigtige effekt mål i vurderingen, jf. afsnit 3.2.7. Vigtigheden af et effekt mål bliver her et udtryk for, i hvor høj grad ligestilling af lægemidler afhænger af forskelle i netop dette effekt mål, hvor de kritiske effekt mål tillægges mere vægt end de vigtige effekt mål.



Opgørelse af sikkerhed

For at kunne vurdere lægemidlernes sikkerhed inkluderes også altid en gennemgang af lægemidlernes bivirkningsprofil og/eller uønskede hændelser, herunder hyppighed, alvorlighed og sværhedsgrad af relevante hændelser og deres betydning for behandlingsophør.

Mål og tidshorisont for de udvalgte effektmål

I protokollen tager Medicinrådet stilling til, hvordan de relevante effektmål for lægemidlerne ønskes opgjort (dvs. hvilken målemetode og -enhed) i evidensgennemgangen, og hvilke tidspunkter der er relevante at vurdere effekten efter. Det kan være efter ca. samme opfølgningstid for samtlige lægemidler, tidspunktet for endelig (*final*) analyse for de enkelte effektmål eller efter længst mulig opfølgningstid (*post hoc*). Hvis tidspunktet for endelig analyse eller længst mulig opfølgning varierer på tværs af de inkluderede studier, kan det give usikkerhed i sammenligningen af lægemidlernes effekt og i vurderingen af, om lægemidlerne evt. kan ligestilles.

Den relevante tidshorisont for effektmålene kan variere på tværs af sygdomsområder, hvilket kan skyldes forskel i patienternes prognose, om der er tale om en livstruende eller kronisk sygdom osv.

Medicinrådets vurdering af de enkelte effektmål er uddybet i beskrivelsen af evidensgennemgangen, jf. afsnit 3.2.5.

2.2.4 Definition af mindste klinisk relevante forskel

Den mindste klinisk relevante forskel (MKRF) er defineret som den mindste absolutte forskel for effekt/sikkerhed, som vurderes at have en betydning for patienten, og/eller i klinisk praksis er afgørende for, om et lægemiddel er at foretrække frem for et andet.

Forhåndsdefinitionen af MKRF er vigtig for at undgå subjektive ad hoc-beslutninger, der fx er baseret på den tilgængelige evidens. MKRF skal derfor beskrives i protokollen.

For enkelte sygdomsområder og effektmål findes validerede samlinger af MKRF, der bygger på evidens for patientgruppen. Grænsen for en klinisk relevant forskel vil afhænge af, hvilket effektmål der er tale om. Til at fastlægge MKRF i protokollen anvendes den tilgængelige viden og fagudvalgets kliniske vurdering af størrelsen af MKRF.

Opgørelsen af MKRF vil ofte være udtrykt som en reduktion i risiko (fx 10 %-points reduktion i uønskede hændelser) eller som den gennemsnitlige forskel for den samlede patientgruppe (fx 4 måneders forskel i median samlet overlevelse).

Medicinrådets vurdering af MKRF er uddybet i evidensgennemgangen, jf. afsnit 3.2.5.

2.2.5 Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler

Udover evidensen for lægemidlernes effekt og sikkerhed, kan Medicinrådet også inddrage andre overvejelser, som har betydning for valget mellem lægemidlerne.



Her vil det altid være relevant at overveje *patientværdier og præferencer* i forhold til de inkluderede lægemidler. Her inddrages erfaringer fra klinikere og patienter i fagudvalget til at belyse emnet.

Derudover kan det være relevant at se på forhold som væsentlige kontraindikationer/interaktioner, graviditet og amning, egnethed hos særlige patientpopulationer, forskelle i behandlingsfrekvens og -længde mv.

Disse oplysninger kan typisk findes i lægemidlernes produktresuméer og/eller i EMAs vurderingsrapporter (EPAR) samt i de inkluderede studier suppleret med klinikernes erfaringer med brug af lægemidlerne.

2.2.6 Øvrige forhold vedrørende behandlingen

Øvrige forhold vedrørende behandlingen har *ikke* direkte betydning for, hvilke lægemidler der kan ligestilles, men indgår som en del af behandlingsvejledningen, fx hvis der er behov for at skabe klinisk konsensus inden for sygdomsområdet. Det beskrives i protokollen, hvordan Medicinrådet vil afdække disse forhold.

Kriterier for anvendelse

Behandlingsvejledningen omfatter en beskrivelse af kriterier og forholdsregler for opstart, seponering og skift mellem lægemidler.

Kriterier for opstart

Spørgsmål om opstart vil ofte handle om en præcisering af målpopulationen og identifikation af, hvilke kriterier der bør være opfyldt, for at en patient kan modtage behandling (fx en given laborativværdi, x antal sygdomsperioder, anfald, infektioner, etc. inden for en tidsramme).

Kriterier for seponering/dosisreduktion

Seponering kan omhandle forsøg på dosisnedtrapning eller fuldkommen seponering. Seponering kan både være en aktuel problemstilling, hvis der er utilstrækkelig effekt af lægemidlet, eller hvis sygdommens karakter gør, at nogle patienter spontant bedres over tid.

Kriterier for skift mellem lægemidler

Skift kan både omhandle skift ved utilstrækkelig effekt og skift grundet bivirkninger. Derudover kan det være relevant at beskrive mulighederne for skift blandt patienter i eksisterende behandling, og om der er lægefaglige eller patientrelaterede grunde, der besværliggør et skift til det billigste lægemiddel (eller et billigere lægemiddel) i lægemiddelrekommandationen, jf. Tabel 6-1. Her vil fagudvalgets vurdering af, om og i hvilke tilfælde skift blandt patienter i eksisterende behandling kan komme på tale, indgå i vurderingen.



Monitorering

Monitorering omhandler kriterier for monitorering af den enkelte patient. Monitorering kan også være relevant i forhold til sygdomsprogression og heraf følgende ophør med behandling eller skift til andet lægemiddel.

2.2.7 Strategi for litteratursøgning og kvalitetsvurdering af evidensen

Strategien for litteratursøgningen defineres ud fra de kliniske spørgsmål og PICO, jf. afsnit 2.2.2.

Afgrænsning af søgning

Medicinrådet anvender som udgangspunkt randomiserede studier (RCTs) til at besvare de kliniske spørgsmål vedrørende lægemidlernes sikkerhed og effekt, og litteratursøgningen vil derfor tit fokusere på søgning efter primærstudier.

Hvis de kliniske spørgsmål ikke kan besvares fyldestgørende ud fra RCTs, fx hvis evidensen på område er begrænset, kan søgningen udvides til andre studiedesigns, herunder observationelle studier.

Observationelle studier kan også inkluderes i evidensgennemgangen, hvis Medicinrådet finder det relevant at belyse bivirkninger eller mulige langtidseffekter af lægemidlerne, fx i forlængelsesstudier (*Open Label Extension*), hvor der ses på effekten af lægemidlet, efter blindingen er ophørt.

Medicinrådet kan søge efter systematiske oversigtsartikler og/eller kliniske retningslinjer, evt. som supplement til primærstudierne. Her søges som udgangspunkt fem år tilbage, dog afhængigt af hvordan lægemiddelbehandlingen har udviklet sig på det pågældende sygdomsområde. Ved fund af relevante oversigtsartikler/retningslinjer kan søgningen efter primærstudier afgrænses herefter, så der alene søges efter nyere litteratur.

Søgning efter primærstudier og øvrige studiedesigns

Der søges som udgangspunkt i databaserne MEDLINE, Embase og CENTRAL. Dette kan suppleres med søgninger på andre hjemmesider ved behov.

Søgning efter systematiske oversigtsartikler

Hvis Medicinrådet søger efter systematiske oversigtartikler, kan følgende databaser anvendes: Cochrane DSR, MEDLINE og Embase. Formålet med at søge efter systematiske oversigtsartikler kan være, hvis man forventer at finde brugbare og opdaterede metaanalyser, hvor effektestimaterne kan bruges til at besvare de kliniske spørgsmål.

Søgning efter kliniske retningslinjer

Hvis Medicinrådet søger efter kliniske retningslinjer, søges der som udgangspunkt følgende steder: Guidelines International Network, NICE og International HTA-database samt eventuelt også hos relevante danske og internationale kliniske selskaber.



Øvrige søgninger og anden indsamling af viden

Som udgangspunkt søges der ikke systematisk efter litteratur, der belyser andre forhold, herunder patienternes værdier og præferencer, samt øvrige forhold vedrørende behandlingen.

Ellers anvendes viden fra den systematiske søgning, hvis studierne også har belyst disse emner, samt viden fra klinikere og patienter i fagudvalget.

Abstracts og posters

Data, som kun er publiceret i abstract- eller posterformat, kan medtages, hvis de bidrager med nye data fra primærstudier, herunder post-hoc-analyser. Abstracts og posters kan ikke indgå, hvis de beskriver nye studier, som endnu ikke er publiceret.

Virksomhedsbidrag

Virksomheder med markedsføringstilladelser til relevante lægemidler kan indsende relevant litteratur i overensstemmelse med de kliniske spørgsmål og in- og eksklusionskriterier. Virksomhederne kan indsende upublicerede data jf. [Medicinrådets kriteriepapir om anvendelse af upublicerede data](#). Medicinrådet inkluderer dog *kun* upublicerede data, hvis virksomheden accepterer, at data kan offentliggøres i behandlingsvejledningen.

Virksomheder kan også bidrage med relevant *real-world evidence*, som er beskrevet i [Medicinrådets vejledning om brug af real-world evidence](#).

Udvælgelse af litteratur

I protokollen beskrives inklusions- og eksklusionskriterier baseret på PICO for de enkelte kliniske spørgsmål som i nedenstående Tabel 2-1.

Tabel 2-1. Inklusions- og eksklusionskriterier

Inklusionskriterier	Eksklusionskriterier
Klinisk spørgsmål 1:	
Population	
Intervention	
Komparator	
Effekt mål (outcomes)	
Studiedesign	
Øvrige afgrænsninger (fx sprog og dato)	

Processen for screening af artikler er beskrevet i evidensgennemgangen, jf. afsnit 3.2.2.



Kvalitetsvurdering af evidensen

I protokollen skal det beskrives, hvordan kvalitetsvurderingen af evidensen gennemføres, så det passer med den beskrevne søgestrategi, og hvilke typer litteratur der inkluderes i evidensgennemgangen.

Proces og metoder for kvalitetsvurdering er beskrevet i evidensgennemgangen, jf. afsnit 3.2.6.

2.2.8 Klinisk sammenligningsgrundlag og omkostningsanalyse

I protokollen beskrives, hvis Medicinrådet laver et klinisk sammenligningsgrundlag for de eventuelt ligestillede lægemidler, jf. afsnit 3.4, herunder sammenligningsperioden (dage/måneder/år) hvis kendt.

Endelig beskrives, om Medicinrådet forventer at udarbejde en omkostningsanalyse, jf. kapitel 5.



3. Evidensgennemgang og opsummering

Dette kapitel indeholder en beskrivelse af, hvordan Medicinrådet udarbejder evidensgennemgangen og opsummeringen på baggrund af fremgangsmåden beskrevet i protokollen.

3.1 Om evidensgennemgangen og opsummeringen

I *evidensgennemgangen* gennemgås og vurderes studier og data til at besvare de kliniske spørgsmål samt andre overvejelser og øvrige forhold vedrørende behandlingen.

Konklusionen af evidensgennemgangen formidles i *opsummeringen*, der også indeholder Medicinrådets samlede kliniske vurdering af lægemidlerne og eventuelt det kliniske sammenligningsgrundlag.

Udarbejdelsen af evidensgennemgangen igangsættes, når Rådet har godkendt protokollen herfor.

Evidensgennemgangen og opsummeringen godkendes af Rådet. Herefter offentliggøres dokumenterne på Medicinrådets hjemmeside.

3.2 Indhold i evidensgennemgangen og opsummeringen

De primære elementer i evidensgennemgangen er:

- Evidensgrundlaget til besvarelse af de kliniske spørgsmål, herunder resultatet af litteratursøgning og -udvælgelse
- Databehandling og analyse
- Resultater for de kliniske spørgsmål
- Kvalitetsvurdering af evidensen
- Vurdering af ligestilling af lægemidlerne
- Andre overvejelser vedrørende valg af lægemidlerne
- Øvrige forhold vedrørende behandlingen.

De primære elementer i opsummeringen er:

- Medicinrådets samlede kliniske vurdering og indplacering af lægemidlerne
- Medicinrådets kliniske sammenligningsgrundlag.

De enkelte elementer gennemgås i nedenstående med udgangspunkt i en ny behandlingsvejledning for et sygdomsområde.



3.2.1 Beskrivelse af evidensgrundlaget

Omfanget af den systematiske litteratursøgning er beskrevet i protokollen, herunder hvilke typer litteratur der inkluderes, jf. afsnit 2.2.7.

Ved udarbejdelse af en ny behandlingsvejledning for et sygdomsområde vil evidensgrundlaget typisk bestå i en systematisk litteratursøgning, hvor der foretages en afdækning af evidensen for de inkluderede lægemidler. Hvis et eller flere af lægemidlerne har været vurderet af Medicinrådet i processen for nye lægemidler, kan Medicinrådet vælge at basere behandlingsvejledningen på evidens fra den proces.

Hvis der allerede er gennemført en systematisk litteratursøgning i forbindelse med en eller flere vurderinger af nye lægemidler, som anvendes i evidensgennemgangen, gennemgås artiklerne stadig med hensyn til de inklusions- og eksklusionskriterier, som er fastlagt i protokollen.

3.2.2 Resultat af litteratursøgning

I evidensgennemgangen beskrives, hvilke typer litteratur der er inddraget: Abstracts, primærstudier, systematiske oversigtsartikler, kliniske retningslinjer, observationelle studier, etc. Desuden beskrives eventuelle virksomhedsbidrag, som vurderes i henhold til de samme kriterier som de øvrige artikler.

Udvælgelse af litteratur

Medicinrådet screener artiklerne for, om de stemmer overens med de definerede kliniske spørgsmål og effektmål samt kriterier for studie- og publikationstyper som beskrevet i protokollen.

Hvis der er gennemført en systematisk litteratursøgning, screener to personer fra sekretariatet uafhængigt af hinanden artikler på titel-abstractniveau. Uenigheder om inklusion afklares ved konsensus. Ved fortsat tvivl gennemgås de udvalgte artikler på fuldtekstniveau for at vurdere, om de skal inkluderes.

Fagudvalget inddrages ved behov til at vurdere den fundne litteratur og til at udvælge de studier, som skal indgå i det videre arbejde. Fagudvalget kan tilsvarende supplere med litteratur, som ikke er identificeret i søgningen. Litteraturen skal leve op til inklusionskriterierne i protokollen og kan herefter indgå i gennemgangen af evidensen på lige fod med den litteratur, som blev fundet i den systematiske litteratursøgning.

Den udvalgte litteratur beskrives i [PRISMA-diagrammer](#), afhængigt af hvor mange typer litteratur der er søgt efter i evidensgennemgangen (primærstudier/systematiske oversigtsartikler/kliniske retningslinjer). Diagrammet viser, hvor mange referencer der blev fundet, og hvilke der blev sorteret fra i de enkelte trin, samt årsag til fuldtekstskludering, og hvor mange artikler der indgår i de eventuelle statistiske analyser.



3.2.3 Dataekstraktion og -analyse

Data præsenteres i oversigter, der viser studie- og baselinekarakteristika samt resultater for hvert effektmål. Dette bidrager også til dokumentation af studiernes sammenlignelighed i forhold til valg af analysemetode.

Den komparative analyse for hvert effektmål udføres på baggrund af relevant data ekstraheret fra de inkluderede studier. Hvis muligt og relevant, angives resultaterne ud fra *intention-to-treat*-princippet (ITT) baseret på den initiale allokering af deltagerne til behandlingsarmene i studiet.

Kontinuerte og dikotome effektmål

For kontinuerte effektmål baseres de statistiske analyser på *mean differences* (MD) mellem interventionerne i de inkluderede studier. Hvis forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, vil analyserne basere sig på *standardized mean differences* (SMD). Den estimerede SMD vil blive transformeret tilbage til den oprindelige (ikke-standardiserede) skala for effektmålet. Til transformationen anvendes medianen af de observerede standardafvigelser for den foretrukne skala i de inkluderede studier.

For dikotome effektmål vil alle statistiske analyser blive udført på de relative skalaer, som er anvendt i studierne (typisk relativ risiko (RR), odds ratio (OR) eller hazard ratio (HR) ved overlevelsesanalyser). Eventuelle omregninger til absolutte forskelle vil blive baseret på den estimerede relative forskel samt et antaget niveau af hændelsesraten for et af de relevante behandlingsalternativer i dansk klinisk praksis.

Manglende data

Hvis data for et effektmål ikke er tilgængelige for alle deltagere i et studie, vil Medicinrådet ikke imputere manglende data. Det vil sige, at alle analyser udelukkende vil basere sig på de tilgængelige data på individniveau. Manglende aggregerede data (antal hændelser, standardafvigelse eller standardfejl) på studieniveau vil om muligt blive udledt som følger:

- Antal hændelser baseret på procentandele og patientantal
- Standardafvigelse baseret på standardfejl, p-værdi eller konfidensintervaller
- Standardfejl baseret på konfidensintervaller eller p-værdi.

3.2.4 Valg af analysemetode

Det stærkeste evidensgrundlag for at vurdere interventionernes relative effekt og sikkerhed er direkte sammenligninger i RCTs. Hvis der ikke er evidens i form af direkte sammenligninger til at besvare de kliniske spørgsmål, kan data i nogle tilfælde kombineres i en indirekte sammenligning med en fælles komparator, fx hvis der i studierne er sammenlignet med placebo. Hvis data ikke tillader en statistisk sammenligning, kan der foretages en kvalitativ sammenligning af studiernes resultater.

Valg af analysemetode afhænger af de tilgængelige data for de enkelte effektmål i de inkluderede studier. Det er derfor muligt at anvende flere forskellige analysemetoder til



at belyse de forskellige effektmål for hvert klinisk spørgsmål, hvor der argumenteres for den valgte analysemetode, jf. Tabel 3-1.

Tabel 3-1. Valg af analysemetode til at sammenligne interventionernes effekt og sikkerhed

Analysemetode	Argumentation
Direkte sammenligning	Der er et eller flere direkte parvise sammenlignende studier for alle interventioner.
Indirekte sammenligning	Der er ikke direkte sammenlignende studier, der inkluderer alle interventioner, men studierne kan forbindes i et netværk.
Kvalitativ sammenligning	Det er ikke muligt at foretage direkte eller indirekte sammenligninger af interventionerne.

Direkte sammenligning

Hvis der findes et eller flere studier med direkte parvise sammenligninger, opgøres de relative og absolutte effektforskelle mellem interventionerne.

Hvis der er mere end et studie med direkte parvise sammenligninger, kan der i nogle tilfælde gennemføres en *metaanalyse*, hvor estimerne fra to eller flere studier opsummeres i et samlet estimat for hvert effektmål. Det kræver dog, at der kun er to lægemidler, som skal sammenlignes i det kliniske spørgsmål, og at alle studierne inkluderer de relevante interventioner, jf. PICO.

Princippet for metaanalyser er beskrevet i [Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions](#).

Indirekte sammenligning

En *netværksmetaanalyse*³ er en statistisk model til at sammenligne to eller flere interventioner samtidig i én analyse ved at kombinere både direkte og indirekte evidens i et netværk af studier. Netværksmetaanalysen kan også bruges som supplement til de direkte sammenligninger, da den muliggør sammenligning af mere end to interventioner.

For hvert effektmål rangeres de relevante interventioner i henhold til sandsynligheden for at give bedre resultater end de øvrige interventioner. Rangeringen er baseret på en såkaldt *P-score*.

Ud over P-scores opgøres også de relative og absolutte effektforskelle mellem interventionerne samt deres konfidensintervaller med henblik på at beskrive, hvor der er statistisk signifikante forskelle, og til at vurdere størrelsesordenen.

³ Se fx Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods. 2012;3(4):312–24.



Resultater af eventuelle meta- eller netværksmetaanalyser inkluderes som bilag til evidensgennemgangen.

Kvalitativ sammenligning

Hvis det ikke er muligt at foretage hverken direkte eller indirekte sammenligninger af interventionerne ved hjælp af ovenstående analyser, enten fordi effektmålet ikke er opgjort ensartet, eller fordi der ikke er tilgængelige data til analyser på tværs af interventionerne, opsummeres resultaterne af de enkelte studier hver for sig.

3.2.5 Resultater per effektmål

For hvert klinisk spørgsmål opsummeres resultaterne for hvert af de kritiske og vigtige effektmål samt Medicinrådets vurdering heraf.

Det er dog først i den samlede vurdering af lægemidlerne på tværs af samtlige effektmål, at der tages stilling til, om lægemidlerne kan ligestilles, jf. afsnit 3.2.7.

Sammenligning af to interventioner (direkte/indirekte)

Først adresseres den relative forskel for de enkelte effektmål (RR, HR eller SMD).

Hvis der er tale om en statistisk signifikant forskel, anvendes de beregnede absolutte forskelle til at vurdere, om forskellen mellem de to interventioner er af en størrelsesorden, der er klinisk relevant.

Hvis alle værdier i konfidensintervallet, inkl. punkttestimatet, overstiger MRKF, er der tale om en klinisk relevant forskel. Hvis punkttestimatet – men ikke alle værdier i konfidensintervallet – overstiger MRKF, er det mere usikkert, om forskellen kan betragtes som klinisk relevant.

Sammenligning af mere end to interventioner (netværksmetaanalyser)

Hvis der er tale om at sammenligne en række interventioner i en netværksmetaanalyse, illustreres netværket for hvert effektmål. Netværket viser antal studier og evt. patienter, der indgår i hver sammenligning.

Medicinrådet vurderer hvert effektmål ved hjælp af de udregnede *P-scores* fra netværksmetaanalysen, hvor interventionen med den højeste score er bedst rangeret, forstået som at der er størst sandsynlighed for, at denne intervention har en bedre effekt end de øvrige interventioner. Der er dog ikke nogen fast grænse for *P*-scoren for, hvornår interventionerne kan vurderes som ligeværdige i forhold til effektmålet.

I resultatet præsenteres de relative og absolutte forskelle sammenlignet med en udvalgt referencegruppe i netværket, som kan være placebo, nuværende standardbehandling eller en vilkårlig intervention, som indgår i det kliniske spørgsmål.

I vurderingen af, om der er relevante forskelle mellem to interventioner i netværket, ses både på *P*-scoren og de relative og absolutte forskelle til at vurdere statistisk signifikans og MKRF, jf. ovenstående. Det er dog ofte svært at dokumentere statistiske eller klinisk relevante forskelle mellem interventioner i indirekte sammenligninger, da usikkerheden (afspejlet i brede konfidensintervaller) er større her end ved de direkte sammenligninger.



Kvalitativ sammenligning

Hvis det ikke er muligt at udarbejde en statistisk sammenligning af interventionerne, jf. ovenstående, opsummeres fundene fra de enkelte studier, herunder om de indikerer, at der er forskel på interventionerne.

3.2.6 Kvalitetsvurdering af evidensen

Når resultaterne er sammenfattet, vurderes evidensens kvalitet. Formålet med dette er at vurdere tiltroen til resultaterne for de enkelte kliniske spørgsmål. Kvalitetsvurderingen er vigtig i forhold til at beskrive forbehold og usikkerheder bag den samlede vurdering af lægemidlerne.

Vurdering af primærstudier og evidensen for effekten

Medicinerådet foretager en kvalitetsvurdering af de inkluderede primærstudier samt en samlet vurdering af evidensen bag hvert enkelt effektmål, afhængigt af den valgte analysemetode.

Risk of bias

Hvis der indgår RCTs i evidensgennemgangen, hvor estimerne anvendes til at besvare de kliniske spørgsmål, udarbejder Medicinerådet en vurdering af "risk of bias" (RoB) ved hjælp af [Cochrane Risk of bias tool](#).

RoB-vurderingen skal også anvendes i den efterfølgende vurdering af evidens for effektmålene, jf. nedenstående.

Hvis der anvendes resultater fra eksisterende systematiske oversigtsartikler eller kliniske retningslinjer, og der i disse er foretaget en RoB-vurdering af de inkluderede RCTs, vil disse blive anvendt i evidensgennemgangen, hvis de er veludført, jf. nedenstående værktøjer til at vurdere sekundær litteratur.

GRADE

For de effektmål, hvor Medicinerådet har anvendt *parvise metaanalyser eller enkelte studier* til direkte at sammenligne to interventioner, jf. afsnit 3.2.4, vil elementer fra [GRADE](#) anvendes til at vurdere den samlede evidenskvalitet.

Medicinerådet kan prioritere kun at udarbejde GRADE-vurderinger for de kritiske effektmål, afhængigt af det samlede antal effektmål i protokollen.

I GRADE vurderes kvaliteten af evidensen pr. effektmål på tværs af studier (og altså ikke for hvert enkelt studie for sig) ud fra fem domæner:

1. Risiko for bias (samlet for de inkluderede studier)
2. Inkonsistens (*inconsistency*)
3. Indirekte evidens (*indirectness*)
4. Unøjagtighed (*imprecision*)
5. Risiko for publikationsbias (*reporting bias*).



Når evidensens kvalitet er vurderet for hvert enkelt effektmål, kan den samlede kvalitet af evidensen for det kliniske spørgsmål vurderes som enten høj, moderat, lav eller meget lav. Dette vurderes ud fra den laveste kvalitet af de kritiske effektmål.

CINeMA

For de effektmål, hvor Medicinrådet har udført *netværksmetaanalyser* til at sammenligne effekten af flere interventioner, jf. afsnit 3.2.4, vil den samlede evidenskvalitet vurderes ved hjælp af [CINeMA](#) (Confidence In Network Meta-Analysis).

Medicinrådet kan prioritere kun at udarbejde CINeMA-vurderinger for de kritiske effektmål, afhængigt af det samlede antal effektmål i protokollen.

I CINeMA indgår seks domæner, som delvist overlapper med GRADE:

1. Risiko for bias (samlet for de inkluderede studier)
2. Risiko for publikationsbias (*reporting bias*)
3. Indirekte evidens (*indirectness*)
4. Unøjagtighed (*imprecision*)
5. Heterogenitet (*heterogeneity*)
6. Uoverensstemmelse mellem direkte og indirekte evidens (*incoherence*).

CINeMA-vurderingen anvendes også til at vurdere, om der er statistiske og klinisk relevante forskelle mellem interventionerne, som indgår i netværksmetaanalysen, jf. afsnit 3.2.7, og udføres derfor som en del af evidensgennemgangen.

Et opmærksomhedspunkt ift. punkt 4 er, at der skal defineres en klinisk betydende størrelse for effekten på en relativ skala (HR, RR eller OR), hvor man typisk vil operere med en grænseværdi. Dette skal dog vurderes i forhold til størrelsen af MKRF som defineret i protokollen, jf. afsnit 2.2.4.

Ligesom for GRADE vurderes kvaliteten for hvert effektmål som værende enten høj, moderat, lav eller meget lav med mulighed for nedgradering, hvis domænet svækker tiltroen til evidensen lidt eller meget.

Værktøjer til at vurdere sekundær litteratur

Hvis der er fundet relevante systematiske oversigtsartikler og/eller kliniske retningslinjer, foretager Medicinrådet en kvalitetsvurdering af den sekundære litteratur.

Systematiske oversigtsartikler (AMSTAR)

De systematiske oversigtsartikler vurderes vha. værktøjet [AMSTAR](#).

Oversigtsartiklerne kan bruges som kilde til litteratur, effektestimater og/eller kvalitetsvurderinger i evidensgennemgangen. Det vurderes ud fra, om litteratursøgningen er velgennemført, udvælgelseskriterierne er klart beskrevet, analyserne er velegnede, og om der er foretaget en kvalitetsvurdering.



Kliniske retningslinjer (AGREE II)

De kliniske retningslinjer vurderes vha. værktøjet [AGREE II](#).

Retningslinjerne kan bruges som kilde til litteratur, effektestimater og/eller kvalitetsvurderinger. Hvis effektestimaterne skal anvendes i resultaterne i evidensgennemgangen, skal der være udarbejdet netværks- eller metaanalyser, styrker og svagheder i den samlede mængde evidens skal være klart beskrevet, og der skal være en tydelig og transparent sammenhæng mellem anbefalinger og den underliggende evidens.

3.2.7 Vurdering af ligestilling af lægemidlerne

Medicinrådets vurdering for hvert klinisk spørgsmål er altid en helhedsvurdering baseret på afvejning af både effekt, sikkerhed og andre overvejelser, som er afgørende for valget mellem lægemidler.

I udgangspunktet vil Medicinrådet ligestille lægemidler, hvor der:

- ikke er dokumenteret statistisk signifikante eller klinisk relevante forskelle i effekt og sikkerhed på specielt de kritiske effektmål, og der
- ikke er andre væsentlige forhold, der taler imod ligestillingen.

Hvis der omvendt er et eller flere lægemidler, som har både statistisk signifikant og klinisk relevant ringere effekt end de øvrige, vil dette ikke blive ligestillet med de øvrige lægemidler. Det samme gælder, hvis Medicinrådet vurderer, at der er andre væsentlige forskelle, som er afgørende for behandlingens effekt eller sikkerhed, jf. afsnit 2.2.5. Det er også muligt, at et af lægemidlerne har en signifikant og klinisk relevant bedre effekt end de øvrige alternativer, og der derfor kun er et potentielt førstevalg for patientpopulationen.

I nogle tilfælde vil resultaterne ikke være entydige på tværs af effektmålene i forhold til at kunne vurdere, om to eller flere lægemidler kan ligestilles. I så fald skal der lægges mere vægt på resultaterne for de kritiske effektmål end for de vigtige effektmål.

Hvis evidensen vedr. lægemidlernes effekt og sikkerhed er behæftet med væsentlige usikkerheder, fx pga. usikkerhederne i de indirekte sammenligninger, eller hvis der kun er gennemført kvalitative sammenligninger af lægemidlerne, vil fagudvalgets kliniske erfaringer spille en større rolle i vurdering af ligestillingen. Fagudvalgets erfaringer og viden om sygdomsområdet inddrages også i vurderingen af, hvordan lægemidlerne skal indplaceres, jf. afsnit 3.3.1.

3.2.8 Resultater for andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidlerne

Ift. patientværdier og -præferencer vil det altid være relevant at inddrage klinikerne og patientrepræsentanterne i fagudvalget for at indhente erfaringer med behandlingen og for at få sat resultaterne af analyserne i en relevant kontekst. Det kan fx være, at patienterne har andre præferencer for behandlingen, eller at de danske forhold ikke stemmer overens med studierne. Dette vil i så fald skulle inddrages i vurderingen, når



der skal tages stilling til, om lægemidlerne evt. kan ligestilles, jf. afsnit 3.2.7, og indplacering af lægemidlerne, jf. afsnit 3.3.1.

Ud over patientværdier og -præferencer beskrives også andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler, jf. afsnit 2.2.5. i protokollen, og om disse forhold har haft indflydelse på ligestilling af lægemidlerne.

Medicinerådet kan i vurderingen også medtage forhold, som har betydning for regionernes mulighed for at efterleve Medicinerådets anbefalinger i praksis, fx kapacitetsudfordringer.

Resultaterne vedrørende andre overvejelser, herunder kapacitet, kan også anvendes til at fastsætte eller kvalificere efterlevelsescapaciteten, jf. 3.3.2.

3.2.9 Resultater for kriterier for anvendelse

I forhold til resultater vedrørende kriterier for anvendelse, dvs. opstart af behandling, kriterier for seponering/dosisreduktion og skift mellem lægemidler som defineret i protokollen, jf. afsnit 2.2.6, beskrives herunder, hvilke metoder og kilder der er anvendt samt fagudvalgets vurdering af kriterier for anvendelse.

3.3 Medicinerådets samlede kliniske vurdering af lægemidlerne

I dette afsnit gennemgås, hvordan Medicinerådet i opsummeringen indplacerer lægemidlerne baseret på resultaterne af evidensgennemgangen og andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidlerne og udarbejder det kliniske sammenligningsgrundlag.

3.3.1 Indplacering af lægemidler

Konklusionen fra evidensgennemgangen om, hvorvidt lægemidlerne kan ligestilles, omsættes til indplacering af lægemidlerne for hvert klinisk spørgsmål i fire kategorier:

- "Anvend"
- "Overvej"
- "Anvend ikke rutinemæssigt"
- "Anvend ikke".

De ligestillede lægemidler, jf. afsnit 3.2.7, bliver som udgangspunkt kategoriseret i kategorien "Anvend", da disse samlet set vurderes at være de bedste behandlinger til den givne patientpopulation. Det er også muligt, at der kun er ét lægemiddel i denne kategori, hvis lægemidlets effekt og sikkerhed vurderes som værende bedre end de øvrige behandlingsalternativer, eller der er andre forhold, der taler herfor.

Herefter ses på indplacering af øvrige lægemidler i de resterende kategorier: "Overvej" og/eller "Anvend ikke rutinemæssigt" og/eller "Anvend ikke". Indplaceringen vil typisk



afhænge af, hvor stor forskel der samlet set er i effekt og sikkerhed mellem de øvrige lægemidler og de ligestillede lægemidler i "Anvend". Her inddrages fagudvalgets vurdering og erfaring også til at foretage denne vurdering.

Det er ikke et krav, at der skal indplaceres lægemidler i alle resterende kategorier. Det er fx muligt kun at have lægemidler i kategorierne "Anvend" og "Anvend ikke rutinemæssigt", hvis der er stor forskel på lægemidlernes samlede effekt og/eller bivirkningsprofil, og ingen af lægemidlerne derved kan indplaceres i kategorien "Overvej".

Hvis der indplaceres lægemidler i kategorien "Anvend ikke", kan det fx begrundes med, at Medicinrådet anbefaler, at man ikke opstarter nye patienter med disse lægemidler. Det kan være pga. en markant ringere bivirkningsprofil sammenlignet med de øvrige behandlingsalternativer. Lægemidler i denne kategori fremgår derfor heller ikke af lægemiddelrekommandationen, jf. kapitel 6.

Argumenterne bag indplacering af lægemidlerne er uddybet i Tabel 3-2.

Tabel 3-2. Kategorier for indplacering af lægemidler

Kategori	Argumentation
Anvend	<p>Lægemidler, der på baggrund af effekt, sikkerhed og andre overvejelser, vurderes at være de bedste behandlinger til patientpopulationen i det kliniske spørgsmål.</p> <p>Lægemidler i denne kategori er alle ligestillede som mulige førstevalg til størstedelen af patientpopulationen i lægemiddelrekommandationen ud fra en samlet klinisk vurdering.</p>
Overvej	<p>Lægemidler, der ikke kan ligestilles med de bedste behandlingsalternativer, baseret på en samlet vurdering af effekt, sikkerhed og andre overvejelser ved behandlingen.</p> <p>Lægemidlerne kan dog være relevante behandlingsalternativer for patienter, som ikke har gavn af lægemidlerne angivet under "Anvend".</p> <p>Lægemidler i denne kategori er ikke velegnede som mulige førstevalg til størstedelen af patientpopulationen i lægemiddelrekommandationen, medmindre særlige forhold taler herfor.</p>
Anvend ikke rutinemæssigt	<p>Lægemidler, der – ud fra en samlet vurdering af effekt, sikkerhed og andre overvejelser – viser væsentlig dårligere resultater end lægemidlerne i kategorien "Anvend".</p>



Kategori	Argumentation
	Lægemidler i denne kategori vil aldrig være velegnede som mulige førstevalg til størstedelen af patientpopulationen i lægemiddelrekommandationen.
Anvend ikke	<p>Lægemidler kan placeres i kategorien "Anvend ikke", når evidensen viser, at de samlede ulemper ved behandling med lægemidlet er klart større end fordelene sammenlignet med de øvrige behandlingsalternativer.</p> <p>Lægemidler i denne kategori indgår ikke i lægemiddelrekommandationen.</p>

3.3.2 Fastsættelse af efterlevelsescprocent

Som en del af den samlede kliniske vurdering af lægemidlerne fastsætter Medicinrådet også en forventet efterlevelsescprocent, der vedrører valg af lægemiddel blandt patienter, som er egnede til behandling med mindst et af de inkluderede lægemidler i behandlingsvejledningen.

Procentsatsen afspejler til den andel af populationen, der opfylder opstartskriterierne for lægemiddelbehandling, og som minimum bør begynde behandling med det lægemiddel, som bliver førstevalg i lægemiddelrekommandationen, jf. afsnit 6.2.1. Her spiller fagudvalget en væsentlig rolle ift. at vurdere, hvor stor en andel af patientpopulationen der kan opstarte behandling med førstevalget.

Procentsatsen sættes som udgangspunkt til mellem 70 og 95 % for at indbefatte størstedelen af patientpopulationen, som kan behandles med et af de ligestillede lægemidler i kategorien "anvend", jf. Tabel 3-2.

Der skal redegøres for årsager til, at patienter ikke kan behandles med de ligestillede lægemidler, fx kontraindikationer. Det skal også nævnes, hvad der er de foretrukne valg for disse patienter. Overvejelser om kapacitet kan også spille en rolle for fastsættelse af efterlevelsescprocenten, fx hvis førstevalget kræver særlig monitorering.

Procentsatsen er kun relevant, hvis formålet med behandlingsvejledningen er at ligestille og rangere lægemidler. Hvis behandlingsvejledningens formål alene omhandler øvrige forhold vedrørende behandlingen, fx opstart/seponering af lægemidler, fastsætter Medicinrådet ikke en efterlevelsescprocent.

3.4 Medicinrådets kliniske sammenligningsgrundlag

Medicinrådet udarbejder et klinisk sammenligningsgrundlag, hvis der efterfølgende skal udarbejdes en omkostningsanalyse for de ligestillede lægemidler, jf. kapitel 5, og/eller hvis lægemidlerne skal rangeres i lægemiddelrekommandationen, jf. kapitel 6.



I Medicinrådets kliniske sammenligningsgrundlag oplistes de ligestillede lægemidler i kategorien "Anvend", og der angives en sammenligningsdosis, dvs. den dosis, hvor lægemidlernes effekt er sammenlignelig med angivelse af dosis, administrationsform og antal doseringer/dosisinterval for en relevant sammenligningsperiode. Lægemidler i kategorien "Overvej" kan også inkluderes i det kliniske sammenligningsgrundlag

Hvis ligestillingen og de anbefalede doser er ens i flere kliniske spørgsmål, udarbejdes der et samlet klinisk sammenligningsgrundlag for sygdomsområdet, ellers udarbejdes der et klinisk sammenligningsgrundlag for hvert klinisk spørgsmål. Af de kliniske sammenligningsgrundlag fremgår følgende oplysninger for hvert ligestillet lægemiddel:

- Sammenligningsdosis: Angivelse af dosisfrekvens, og hvor store doser der gives.
- Sammenligningsperiode: Angivelse af den relevante tidsperiode, der skal til, for at de forskellige lægemidler kan betragtes som ligestillede. Længden heraf skal tage højde for eventuelle forskelle i opstartsdosis, optitrering⁴ og/eller behandlingsvarighed mellem lægemidlerne.
- Mængde: Angivelse af den fulde dosis i sammenligningsperioden, samt hvilke formuleringer der anvendes (fx sprøjter, hætteglas etc.).

Det er vigtigt, at sammenligningsperioden for de ligestillede lægemidler fastlægges, så den er retvisende for den relevante behandlingsvarighed for patientpopulationen i dansk klinisk praksis, da denne ligger til grund for beregning af de samlede lægemiddelomkostninger. Sammenligningsperioden skal også tage hensyn til intervallet mellem behandlinger, da dette også kan have betydning for omkostningerne, hvis fx et af lægemidlerne kun skal anvendes i en afgrænset periode, mens de øvrige lægemidler anvendes kontinuerligt.

Dosisjustering

Hvis Medicinrådet forventer, at en vis andel af patienterne dosisjusteres en eller flere gange i perioden, skal det tydeligt angives, hvor stor en andel af patienterne det drejer sig om, og hvordan dette håndteres i praksis, da det også har betydning for omkostningerne.

⁴ Beregning af halve sprøjter kan indgå i det kliniske sammenligningsgrundlag



4. Opdatering af behandlingsvejledninger og direkte indplaceringer

I dette kapitel beskrives, hvordan Medicinrådet arbejder med at opdatere og vedligeholde behandlingsvejledninger for de respektive sygdomsområder. Desuden beskrives, hvordan Medicinrådet kan indplacere nye lægemidler direkte i en behandlingsvejledning.

4.1 Om opdateringer

For at kunne opdatere en behandlingsvejledning kræves det, at der foreligger en eksisterende protokol og evidensgennemgang for sygdomsområdet.

Baggrunden for at opdatere en behandlingsvejledning vil typisk være, at der er kommet væsentlig ny evidens for sygdomsområdet, som forventes at kunne påvirke ligestillingen/og eller indplaceringen af lægemidlerne, jf. afsnit 3.2.7. Det kan være i form af nye lægemidler og/eller mere viden om de lægemidler, som allerede indgår i evidensgennemgangen, eller hvis der generelt er sket en stor udvikling i lægemiddelbehandlingen, siden seneste behandlingsvejledning blev udarbejdet.

Der kan også være tilfælde, hvor der er kommet flere nye lægemidler på et sygdomsområde, uden at der foreligger en ansøgning om vurdering eller direkte indplacering fra virksomhederne, men hvor Medicinrådet vurderer, at de nye lægemidler kan inkluderes i en eksisterende behandlingsvejledning.

Den tilgang, som Medicinrådet anvender til at opdatere og vedligeholde behandlingsvejledninger, adskiller sig ikke grundlæggende fra de metoder, som Medicinrådet anvender til at udarbejde nye behandlingsvejledninger, og som er gennemgået i de forrige kapitler.

I nedenstående beskrives de særlige forhold, som gør sig gældende i forbindelse med opdateringer og vedligeholdelse af behandlingsvejledninger.

4.1.1 Opdatering af evidensgennemgangen

Ved større opdateringer vil Medicinrådet udarbejde en protokol, der kort beskriver baggrund og formål med opdateringen, herunder strategi for litteratursøgning. Ved opdateringer vil der typisk være tale om at finde artikler eller abstracts med længere opfølgningstid på de relevante effektmål. Hvis der er ændringer i de kliniske spørgsmål og/eller effektmål, beskrives det også i protokollen.

I den opdaterede evidensgennemgang vil Medicinrådet beskrive data fra de nye lægemidler og/eller studier, og der kan der derfor i videst muligt omfang henvises til relevante afsnit i de tidligere baggrundsdokumenter.



Indholdet kan i så fald fokusere på, om de nye resultater giver anderledes konklusioner end tidligere.

4.2 Direkte indplaceringer af nye lægemidler

I nogle tilfælde kan Medicinrådet vurdere nye lægemidler, indikationsudvidelser, populationsudvidelser (fx fra voksne til børn) eller nye formuleringer af kendte lægemidler ved at opdatere en eksisterende behandlingsvejledning i stedet for at vurdere lægemidlet i henhold til [Medicinrådets metodevejledning for nye lægemidler](#).

Dette er tilfældet, hvis lægemidlets effekt- og sikkerhedsprofil ikke forventes at være bedre end eksisterende behandlingsmuligheder, og Medicinrådet derfor forventer at kunne ligestille lægemidlet med eksisterende behandlingsmuligheder (i kategorien "Anvend") eller indplacere lægemidlet i en af de øvrige kategorier, jf. afsnit 3.3.1.

En direkte indplacering i en behandlingsvejledning kan ske ved, at en virksomhed anmoder om dette, eller at Medicinrådet på eget initiativ beslutter, at et lægemiddel vurderes ved direkte indplacering i en behandlingsvejledning, selvom virksomheden ikke har anmodet om det. Procesvejledningen for direkte indplaceringer er tilgængelig på Medicinrådets hjemmeside: [Direkte indplacering i behandlingsvejledning \(medicinraadet.dk\)](#).

Der udarbejdes ikke protokoller for direkte indplaceringer af nye lægemidler. Den direkte indplacering udarbejdes som et *tillæg*, hvor den indsendte evidens om lægemidlets effekt og sikkerhed gennemgås efter den samme metode som de øvrige lægemidler i den eksisterende behandlingsvejledning. Det vil typisk indebære, at Medicinrådet opdaterer analyserne i den eksisterende evidensgennemgang for at kunne vurdere, om det nye lægemiddel kan ligestilles med et eller flere af de eksisterende lægemidler.

Herefter opdateres opsummeringen med den nye samlede kliniske vurdering af lægemidlerne og det kliniske sammenligningsgrundlag, hvor det nye lægemiddel indgår, jf. afsnit 3.3 og afsnit 3.4. Hvis det nye lægemiddel kan ligestilles med de øvrige lægemidler, udarbejdes en omkostningsanalyse, hvis de behandlingsrelaterede omkostninger for det nye lægemiddel vurderes at være væsentligt forskellige fra de eksisterende lægemidlers og/eller har en anden administrationsform.

Resultatet af vurderingen kan også være, at Medicinrådet anbefaler, at lægemidlet ikke skal anvendes pga. manglende effekt, uhensigtsmæssige bivirkninger eller andre ulemper. I så fald vil lægemidlet fremgå af behandlingsvejledningen, men ikke nødvendigvis i lægemiddelrekommandation.



5. Omkostningsanalyser

Dette kapitel indeholder en beskrivelse af, hvordan Medicinrådet udarbejder omkostningsanalyser, der belyser de behandlingsrelaterede omkostninger for de ligestillede lægemidler, som *ikke* inkluderer lægemiddelomkostninger.

Resultatet af omkostningsanalysen anvendes i lægemiddelrekommandationen, hvor lægemidlerne rangeres efter totalomkostninger (behandlingsrelaterede omkostninger + lægemiddelomkostninger), hvilket er beskrevet i kapitel 6.

5.1 Om omkostningsanalyser

Omkostningsanalysen har fokus på de behandlingsrelaterede omkostninger, som er forskellige på tværs af de ligestillede lægemidler, da disse kan være afgørende for rangeringen af lægemidlerne i lægemiddelrekommandationen, jf. kapitel 6.

Omkostningsanalysen kan også bruges mere generelt til at belyse, hvilke ressourcer det kræver at implementere nye behandlingsforløb eller skifte patienter i eksisterende behandling. Det er relevant viden for regionerne og sygehusene ift. at sikre effektiv implementering og ressourceallokering.

Omkostningsanalysen godkendes af Rådet. Efterfølgende offentliggøres omkostningsanalysen på Medicinrådets hjemmeside.

5.2 Indhold i omkostningsanalyser

Medicinrådet kan udarbejde en omkostningsanalyse i de tilfælde, hvor Medicinrådet har vurderet to eller flere lægemidler som værende ligestillede til behandling af sygdomsområdet i kategorien "Anvend", jf. afsnit 3.3.

Medicinrådet vil altid udarbejde en omkostningsanalyse, hvis der er forskel i administrationsform (fx intravenøs vs. subkutan) på de ligestillede lægemidler, som beskrevet i det kliniske sammenligningsgrundlag, jf. afsnit 3.4. Det kan også inkludere at se på meromkostninger forbundet med at skifte behandling fra et lægemiddel, der gives subkutan, til et lægemiddel, der skal gives intravenøst.

Medicinrådet kan også inkludere lægemidler kategoriseret under "Overvej" i omkostningsanalysen, hvis der er behov for at rangere lægemidlerne inden for denne kategori i lægemiddelrekommandationen. Det kan være, hvis der forventes at være store forskelle i de behandlingsrelaterede omkostninger på lægemidlerne inden for kategorien "Overvej", og/eller hvis efterlevelseshøjden for førstevalget er lav, jf. afsnit 3.3.2, og der dermed forventes at være et væsentligt forbrug af de øvrige lægemidler i lægemiddelrekommandationen.

Medicinrådet kan også i forbindelse med behandlingsvejledningen beslutte ikke at udarbejde en omkostningsanalyse, hvis forskellen i de samlede behandlingsrelaterede



omkostninger vurderes at være minimal mellem de ligestillede lægemidler (fx samme administrationsform og behandlingsfrekvens).

Medicinerådet har ikke nogen bagatelgrænse for, hvornår der ikke udarbejdes omkostningsanalyser, da forskellige forhold kan gøre sig gældende for de enkelte sygdomsområder, og disse kan være afgørende for beslutningen om at udarbejde en omkostningsanalyse.

Hvis Medicinerådet *ikke* opgør de behandlingsrelaterede omkostninger i en omkostningsanalyse, baseres rangeringen af de ligestillede lægemidler i lægemiddelrekommandationen udelukkende på lægemiddelomkostningerne, jf. kapitel 6.

5.2.1 Proces for udarbejdelse af omkostningsanalyser

Processen for udarbejdelse af omkostningsanalyser i Medicinerådet er illustreret i Figur 5-1.



Figur 5-1. Proces for udarbejdelse af omkostningsanalyser

Omkostningsanalysen baseres på et gennemsnitligt/repræsentativt behandlingsforløb med de ligestillede lægemidler i sammenligningsperioden i det kliniske sammenligningsgrundlag, jf. afsnit 3.4. Det vil sige, at Medicinerådet opgør de behandlingsrelaterede omkostninger for samtlige ligestillede lægemidler.

For hvert lægemiddel laves en forløbsbeskrivelse, som kvalificeres i forhold til dansk klinisk praksis:

- Dosering og forventet behandlingsforløb, herunder hyppighed og varighed samt eventuel præmedicinering og efterfølgende behandling
- Hvor lægemidlet anvendes (indlagt, ambulant, speciallæge, hjemme)
- Administrationsform og af hvem (patient eller sundhedspersonale).



Forløbsbeskrivelsen bruges også til at kortlægge de dele af ressourceforbruget, der er forskellige på tværs af de ligestillede lægemidler, fx hvis antallet af behandlinger og/eller tidsforbruget varierer.

5.2.2 Metoder til opgørelse af omkostninger

Medicinrådet opgør og værdisætter de behandlingsrelaterede omkostninger vha. enhedsomkostninger og/eller takster. Der anvendes samme metode til at opgøre behandlingsrelaterede omkostninger for hvert af de ligestillede lægemidler, der indgår i analysen.

Opgørelse af ressourceforbrug

Ressourceforbruget opgøres ud fra forløbsbeskrivelsen samt eventuelt tidsforbrug for hhv. personale og patienter vedrørende:

- Opstart af patienter, behandlinger og kontrol (inkl. parakliniske undersøgelser)
- Klargøring, udlevering og/eller administration af lægemidler
- Hjemmebehandling (inkl. oplæring og administration i eget hjem).

Til at værdisætte ressourceforbruget fx personale- og patienttid anvendes standardiserede enhedsomkostninger.

Mindre omkostninger, der ikke vurderes at have betydning for det samlede resultat, inkluderes ikke.

Brug af takster

DRG-takster afspejler sygehusenes gennemsnitlige driftsomkostninger til forskellige patientgrupper.

Omkostningsanalysen vil sjældent kunne baseres udelukkende på DRG-takster, da de ikke afspejler det konkrete behandlingsforløb for de ligestillede lægemidler og delelementerne i behandlingen såsom fx tidsforbruget for personalet. Desuden opfanger DRG-taksterne heller ikke omkostninger afholdt af patienten, fx tid og transport.

Taksterne kan anvendes til omkostninger, som det ikke er muligt at prisfastsætte på anden vis, fx scanninger (CT, MR, etc.) eller andre specielle undersøgelser.

5.2.3 Dataindsamling og -grundlag

Ressourceforbruget for de inkluderede lægemidler kortlægges vha. Medicinrådets fagudvalg inden for det pågældende sygdomsområde, som også har været med til at udarbejde det kliniske sammenligningsgrundlag, som omkostningsanalysen baseres på.

Derudover kan der indhentes oplysninger om tidsforbrug etc. via interviews og/eller spørgeskemaer med repræsentanter fra regionerne (læger, sygeplejersker eller farmaceuter), som anvender de respektive lægemidler. Da der kan være forskel på, hvor lang tid lægemidlerne har været på markedet, og om de anvendes i alle regioner, kan det give usikkerheder i estimerne, hvilket beskrives i afsnit 5.2.5.



Tidsforbruget for de respektive personalegrupper kan være særligt relevant at få belyst, hvis der er markant forskel på administration og håndtering mellem de ligestillede lægemidler. Fx kræver intravenøs behandling på sygehusene flere personaleressourcer end subkutan administration og tabletbehandling, som patienter selv kan tage i hjemmet

Hvis der er stor forskel på regionernes erfaring med lægemidlerne, kan dataindsamlingen inddrage den eller de regioner med mest erfaring for at få det mest retvisende billede af ressourceforbruget, mens de øvrige behandlende regioner kan inddrages til at give input på de områder, hvor det er relevant.

Vurdering af nye lægemidler

Hvis et eller flere af de ligestillede lægemidler tidligere er blevet vurderet af Medicinrådet i en sundhedsøkonomisk analyse, kan omkostningsanalysen tage udgangspunkt i oplysninger om ressourceforbruget herfra.

Som supplement hertil kan der i omkostningsanalysen indhentes oplysninger om de elementer, som evt. ikke er afdækket i den sundhedsøkonomiske analyse fra vurdering af nye lægemidler.

5.2.4 Resultat af omkostningsanalysen

I resultatet præsenteres de samlede behandlingsrelaterede omkostninger pr. patient for de ligestillede lægemidler opdelt på hhv. sygehus- og patientomkostninger, jf. eksemplet i Tabel 5-1.

Sygehusomkostningerne opgøres enten ud fra de respektive faggruppers tidsforbrug og enhedsomkostninger samt eventuelle øvrige omkostninger, der tilfalder sygehusene, og/eller DRG-takster. Ved patientomkostninger inkluderes patienttid og evt. transportomkostninger.

Tabel 5-1. Eksempel på resultat af omkostningsanalyse

		Lægemiddel 1	Lægemiddel 2
Sygehusomkostninger			
Arbejdstid	Læge	300 kr.	1.100 kr.
	Sygeplejersker	200 kr.	2.000 kr.
Parakliniske undersøgelser	Laboratorieundersøgelser	107 kr.	518 kr.
Patientomkostninger			
	Patienttid	400 kr.	800 kr.
	Transport	200 kr.	400 kr.
Samlede behandlingsrelaterede omkostninger		1.207 kr.	4.818 kr.

Desuden angives behandlingsrelaterede omkostninger forbundet med skift mellem ligestillede lægemidler, hvis dette indgår som en del af omkostningsanalysen. De beregnede omkostninger ved skift kan indgå som et element inden udarbejdelse af



lægemiddelrekommandationen, ved at besparelsen i lægemiddelomkostninger pr. patient skal være større end regionernes omkostninger ved at implementere skiftet.

Omkostningsanalysens resultater suppleres også med en kvalitativ beskrivelse af de elementer i behandlingsforløbet, som det ikke har været muligt at opgøre og/eller værdisætte.

5.2.5 Usikkerheder og følsomhedsanalyser

Resultaterne præsenteret i Medicinrådets omkostningsanalyser er det bedst mulige estimat for omkostninger relateret til behandling med de inkluderede lægemidler.

Niveauet af usikkerhed afhænger af, i hvor høj grad det er muligt at opgøre og prisfastsætte ressourceforbruget. Regionernes erfaring med at anvende lægemidlet vil også spille en rolle for niveauet af usikkerhed. Desuden vil geografisk variation i behandlingsforløbene – og derved forskelle i ressourceforbruget – på tværs af regionerne være en kilde til usikkerhed i omkostningsanalysen.

Hvis Medicinrådet vurderer, at der er betydelig usikkerhed forbundet med nogle af elementerne i omkostningsanalysen, kan der foretages en følsomhedsanalyse, hvor der ændres på ét parameter i analysen, fx personalets eller patienternes tidsforbrug, mens de øvrige delelementer fastholdes.

Resultatet af følsomhedsanalysen anvendes *ikke* til beregning af totalomkostninger i lægemiddelrekommandationen, men kan give regionerne viden om forventet variation i de behandlingsrelaterede omkostninger ved at implementere forskellige lægemiddelbehandlinger.



6. Lægemiddelrekommandationer

Dette kapitel indeholder en beskrivelse af, hvordan Medicinrådet udarbejder lægemiddelrekommandationer, hvor de ligestillede lægemidler rangeres på baggrund af deres totalomkostninger (behandlingsrelaterede omkostninger + lægemiddelomkostninger).

6.1 Om lægemiddelrekommandationer

Medicinrådets lægemiddelrekommandationer er at betragte på linje med anbefalinger af nye lægemidler. Det vil sige, at et lægemiddel, som er inkluderet i behandlingsvejledningen, først er at betragte som anbefalet af Medicinrådet, når det fremgår af en lægemiddelrekommandation. Dette gælder også for direkte indplacering af lægemidler, jf. afsnit 4.2.

Rådet kan også beslutte på baggrund af udbuddet og de konkrete lægemiddelomkostninger, at et eller flere lægemidler, som er inkluderet i behandlingsvejledningen, *ikke* skal indgå i lægemiddelrekommandationen, hvis totalomkostningerne vurderes at være for høje i forhold til andre ligestillede lægemidler eller i forhold til dokumenteret effekt. Dette er relevant for lægemidler, som ikke allerede er anbefalet af Medicinrådet til den relevante indikation.

Lægemiddelrekommandationer godkendes af Rådet og offentliggøres herefter på Medicinrådets hjemmeside.

6.2 Udarbejdelse af lægemiddelrekommandationer

Processen fra det kliniske sammenligningsgrundlag, til lægemiddelrekommandation er godkendt, er vist i Figur 6-1.



Figur 6-1. Processen for udarbejdelse af lægemiddelrekommandation

Ligestillede lægemidler, som indgår i det kliniske sammenligningsgrundlag, jf. afsnit 3.4, kan konkurrenceudsættes via udbud hos Amgros. Hvis Medicinrådet har udarbejdet en omkostningsanalyse for de ligestillede lægemidler, jf. kapitel 5, kan Amgros om nødvendigt publicere udbud (eller prisregulere) umiddelbart efter, omkostningsanalysen

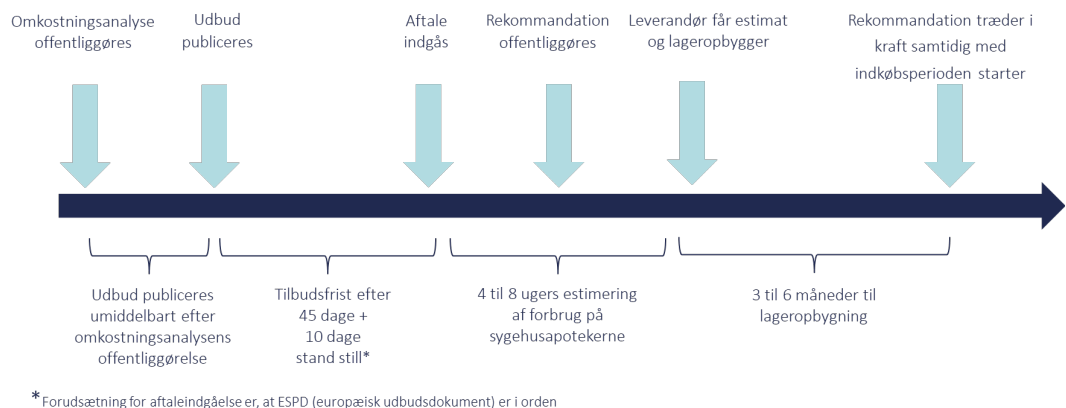


er offentliggjort. Hvis der ikke er udarbejdet en omkostningsanalyse, kan Amgros om nødvendigt publicere udbud (eller prisregulere) umiddelbart efter, det kliniske sammenligningsgrundlag er offentliggjort i *opsummeringen*, jf. Figur 1-1.

Når udbuddet (eller prisreguleringen) er afsluttet, giver Amgros Medicinrådet besked om tilbudspriserne, og Medicinrådet udarbejder lægemiddelrekommendationen, der oftest kan godkendes inden for få uger.

Lægemiddelrekommendationen gælder fra den anførte ikrafttrædelsesdato. Hvornår en lægemiddelrekommendation kan træde i kraft, afhænger af hvornår den nye udbudsftale begynder. Typisk vil det være 3-6 måneder efter godkendelsesdatoen, hvilket giver regionerne en passende tidsramme til estimering og implementering af lægemiddelrekommendationen. Samtidig er der også mulighed for, at virksomhederne kan bygge lager op.

Eksempel på tidsplanen – fra omkostningsanalysen er offentliggjort, og Amgros' udbud er gennemført, til lægemiddelrekommendationen er offentliggjort, træder i kraft og kan implementeres på sygehusene – er illustreret i Figur 6-2.



Figur 6-2. Eksempel på tidsplan fra omkostningsanalyse til lægemiddelrekommendation
Figuren er udarbejdet af Amgros.

6.2.1 Rangering af lægemidler i lægemiddelrekommendationen

I lægemiddelrekommendationen rangeres lægemidlerne i en rækkefølge prioriteret ud fra deres totalomkostninger (behandlingsrelaterede omkostninger + lægemiddelomkostningerne), så det af de ligestillede lægemidler, som er forbundet med de laveste totalomkostninger, bliver førstevalg i lægemiddelrekommendationen, jf. eksempel i Tabel 6-1.

Tabel 6-1. Eksempel på beregning af totalomkostninger for ligestillede lægemidler

	Lægemiddel 1	Lægemiddel 2
Klinisk sammenligningsgrundlag		
Sammenligningsdosis og administrationsform	5 mg daglig – tablet	i.v. 100 mg hver 3. måned



	Lægemiddel 1	Lægemiddel 2
Sammenligningsperiode	24 måneder	24 måneder
Sammenligningsmængden i sammenligningsperioden	3.650 mg	800 mg
Omkostninger		
Lægemiddelomkostninger ¹	8.506 kr.	6.404 kr.
Behandlingsrelaterede omkostninger ²	1.207 kr.	4.818 kr.
Totalomkostninger i sammenligningsperioden	9.713 kr.	11.222 kr.
Rangering	Førstevalg	Andetvalg

¹ Som opgjort i Amgros' udbud eller ved prisregulering. ² Som opgjort i Medicinrådets omkostningsanalyse.

Er der ikke udarbejdet en omkostningsanalyse, fx hvis der er tale om to lægemidler med samme administrationsform og ingen eller kun mindre forventede forskelle i de behandlingsrelaterede omkostninger, jf. afsnit 5.1, indgår alene lægemiddelomkostningerne i beregningen af totalomkostningerne.

Hvis der ikke er udarbejdet en omkostningsanalyse for lægemidlerne i "Overvej", kan Medicinrådet beslutte at rangere lægemidlerne under "Overvej" udelukkende ud fra lægemiddelomkostninger, mens de ligestillede lægemidler under "Anvend" rangeres efter totalomkostningerne.

Medicinrådet kan også i nogle tilfælde vælge *ikke* at rangere de ligestillede lægemidler efter totalomkostninger i lægemiddelrekommandationen. I så fald kan regionerne og sygehusene – i det omfang, det er muligt – selv vælge behandling ud fra en samlet betragtning af totalomkostninger, lokale forhold, kapacitet og personaleressourcer.

Eventuelle lægemidler indplaceret i kategorien "Anvend ikke rutinemæssigt", jf. afsnit 3.3.1, medtages også i lægemiddelrekommandationen, men disse lægemidler rangeres ikke efter omkostninger. Lægemidler indplaceret i kategorien "Anvend ikke" medtages ikke i lægemiddelrekommandationen.

6.2.2 Opdatering af lægemiddelrekommandationer

Eksisterende lægemiddelrekommandationer opdateres, når de ligestillede lægemidler har været i udbud eller efter prisreguleringer. Det gælder også, hvis de nye aftalepriser ikke betyder ændring af lægemiddelrækkefølgen. Dette sker for at sikre, at lægemiddelrekommandationer altid er opdateret med en ny dato efter afsluttet udbud/prisregulering.

Lægemiddelrekommandationen kan også opdateres, hvis der sker ændringer i ligestillingen og/eller indplacering af lægemidlerne på baggrund af en opdateret evidensgennemgang, en direkte indplacering, etc., jf. kapitel 4. I disse tilfælde er det fortsat de eksisterende anbefalinger/den eksisterende lægemiddelrekommandation, som er gældende, indtil den nye lægemiddelrekommandation er trådt i kraft.



7. Versionslog

Version	Dato	Ændring
2.0	20. juni 2024	<p>Beskrivelsen af det metodiske grundlag og processen for udarbejdelse af behandlingsvejledninger er opdateret, så den afspejler Medicinrådets nuværende praksis.</p> <p>Metoden for udarbejdelse af omkostningsanalyser er tilføjet.</p> <p>Grundlaget for udarbejdelse af lægemiddelrekommandationer er uddybet.</p>
1.1	7. juni 2017	Godkendt af Medicinrådet.

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 21-23, 3. sal
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk