

## Høringsmateriale 2/2: Høring over forslag til ændring afsnit 6 vedrørende kategorisering af klinisk merværdi i Metodehåndbog for Medicinrådets arbejde med at udarbejde fælles regionale vurderinger af nye lægemidlers og nye indikationers kliniske merværdi

### Baggrunden for forslag til ændring af afsnit 6

Medicinrådet har identificeret en række problemstillinger ved den nuværende metode til kategorisering af klinisk merværdi, bl.a. uklarhed om betydningen af de enkelte kategorier, særligt kategori 6 (ikke-dokumenterbar merværdi) og kategori 4 (ingen klinisk merværdi). Nedenfor beskrives justeringsforslag til metoden, der har til formål at afhjælpe disse problemstillinger.

### 6 Medicinrådets kategorisering af den kliniske merværdi (Forslag til ny formulering af afsnit 6)

Medicinrådet kategoriserer den kliniske merværdi i en af følgende kategorier:

#### **Kategori 1. Stor positiv merværdi**

Der er påvist en stor forbedring i effektforhold i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis markant forbedret overlevelse, markant reduktion i forekomsten af alvorlige symptomer og/eller alvorlige bivirkninger.

#### **Kategori 2. Moderat positiv merværdi**

Der er påvist en moderat forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis moderat forbedret overlevelse, moderat reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.

#### **Kategori 3. Lille positiv merværdi:**

Der er påvist en lille forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis en dokumenteret forbedret overlevelse, en reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.

#### **Kategori 4. Ukendt positiv merværdi:**

Der er påvist en forbedring i forhold til gældende standardbehandling, men størrelsen af denne kan ikke bestemmes. Usikkerheden knyttet til effekttestimatet omfatter mulighed for både lille, moderat og stor positiv merværdi.

**Kategori 5. Ingen dokumenteret merværdi:** Der er ikke påvist en positiv klinisk merværdi i forhold til gældende standardbehandling. Omvendt er der heller ikke grundlag for at mistænke en negativ merværdi.

**Kategori 6. Negativ merværdi:** Der er påvist en negativ merværdi i forhold til gældende standardbehandling.

**Klinisk merværdi kan ikke kategoriseres:** På grund af usikkerheder omkring effektforhold, er det ikke muligt at kategorisere lægemidlets kliniske merværdi. Der skal foretages en klinisk faglig vurdering.

Fagudvalget udarbejder udkast til kategoriseringen i samarbejde med sekretariatet, hvilket afrapporteres i vurderingsrapporten. Datagrundlaget for kategoriseringen er den endelige ansøgning. Den endelige kategori for lægemidlet godkendes af Rådet. Kategoriseringen bygger på disse overordnede trin:

- Vægtningen af effektmål (kritiske og vigtige)
- Vurderingen af lægemidlets relative effekt sammenholdt med væsentlighedskriterier
- Vurderingen af lægemidlets absolutte effekt sammenholdt med de prædefinerede mindste klinisk relevante forskelle
- Kliniske overvejelser

Både den relative og absolutte effekt indgår herved i kategoriseringen af et lægemiddel.

Den kliniske merværdi kategoriseres først foreløbigt enkeltvis per effektmål, hvorefter der foretages en vurdering af den samlede kategori for lægemidlet på tværs af effektmålene.

Den endelige kategori for lægemidlets kliniske merværdi fastsættes ved at kombinere de samlede kategorier pr. effektmål med effektmålenes vægt og eventuelt kliniske overvejelser (jfr. afsnit 6.6). Den endelige kategorisering af lægemidlets kliniske merværdi er således delvis en kvantitativ og delvis en kvalitativ proces, hvor der foretages en lægemiddelfaglig vurdering af det foreliggende datagrundlag (absolutte og relative værdier).

Nedenfor beskrives den metodiske tilgang ved kategoriseringen.

### 6.1 Sådan vægter Medicinrådet effektmål

Vægtningen af effektmål foretages ved udarbejdelsen af protokollen. Ved den endelige vurdering af klinisk merværdi (kategorisering) vil merværdien for de kritiske effektmål vægte tungere end merværdien for de vigtige effektmål. Hvis der i vurderingen mod forventning er grund til at afvige fra den vægtning, som fremgår af protokollen, beskrives og begrundes dette i vurderingsrapporten.

### 6.2 Sådan vurderer Medicinrådet relative effektforskelle

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

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

- Dødelighed
- Alvorlige symptomer og bivirkninger
- Ikke-alvorlige symptomer og bivirkninger.

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

#### Væsentlighedskriterier for kategorisering af merværdi for negative effektmål

Væsentlighedskriterierne afhænger af, hvilken type effektmål, der er tale om. Overordnet set er kravene for at opnå en stor positiv merværdi lavere for de mest alvorlige effektmål end for de mindre alvorlige effektmål. Væsentlighedskriterierne er baseret på grænseværdier for relative effekter

defineret af Institute for Quality and Efficiency in Healthcare, IQWiG (*General Methods - Version 4.2. IQWiG. April 2015*)

Tabel 1 viser de specifikke væsentlighedskriterier for kategorierne 1-6 pr. effektmålsgruppe for negative effektmål, dvs. hvor der ønskes et fald i hændelsesraten. Disse kriterier efterlader en restgruppe, som ikke kan tildeles en foreløbig kategori, og hvor en klinisk faglig vurdering er nødvendig i forhold til at udelukke en eventuel negativ merværdi (jfr. afsnit 6.6).

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

Tabel 1: Væsentlighedskriterier og foreløbig merværdikategori for negative effektmål

		Væsentlighedskriterier pr. effektmålsgruppe			
		Dødelighed	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Ikke-alvorlige symptomer og bivirkninger	
Foreløbig kategori	1	Stor positiv merværdi	UL < 0,85	UL < 0,75 og risiko ≥ 5 % <sup>a</sup>	Ikke muligt
	2	Moderat positiv merværdi	UL < 0,95	UL < 0,90	UL < 0,80
	3	Lille positiv merværdi	UL < 1,00 og LL ≥ 0,85	UL < 1,00 og LL ≥ 0,75	UL < 0,90 og LL ≥ 0,50
	4	Ukendt positiv merværdi	UL < 1,00 og LL < 0,85	UL < 1,00 og LL < 0,75	UL < 0,90 og LL < 0,50
	5	Ingen dokumenteret merværdi	1,00 ≤ UL < 1,05 og LL ≤ 1,00	1,00 ≤ UL < 1,11 og LL ≤ 1,00	0,90 ≤ UL < 1,25 og LL ≤ 1,00
	6	Negativ merværdi	LL > 1,00	LL > 1,00	LL > 1,00

UL= Øvre grænse for konfidensinterval

LL = Nedre grænse for konfidensinterval

<sup>a</sup> Risikoen skal være > 5 % i mindst én af de sammenlignede grupper.

En reduktion i ikke-alvorlige symptomer og bivirkninger kan per definition ikke føre til en kategori 1 – stor positiv merværdi. Væsentlighedskriteriet begynder her ved 0,90. Det betyder, at selv statistisk signifikante forskelle, hvor øvre grænse for konfidensintervallet overskrider 0,90, skal kategoriseres som kategori 5 – ingen dokumenteret merværdi.

I nogle tilfælde vil evidensen for en klinisk merværdi på de enkelte effektmål være så usikker, at det ikke er muligt at vurdere størrelsesordenen på en dokumenteret klinisk merværdi for patienterne i forhold til gældende standardbehandling (forskellen er statistisk signifikant, men konfidensintervallet omfatter både lille, moderat og stor positiv merværdi). I disse tilfælde anvendes kategori 4 – ukendt positiv merværdi.

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

For effektmål, hvor den øvre grænse for konfidensintervallet overskrider væsentlighedskriteriet for kategori 4, vil en merværdi ikke være dokumenteret i forhold til komparator. Effektmålet vil derfor kun kunne tildeles en foreløbig kategori 5 eller 6:

- Kategori 5: Ingen dokumenteret merværdi (dvs. eventuel positiv merværdi kan ikke dokumenteres sammenlignet med gældende standardbehandling)
- Kategori 6: Negativ merværdi (dvs. dokumenterbar negativ merværdi af nyt lægemiddel sammenlignet med gældende standardbehandling).

Kategori 5 vil være relevant i tilfælde, hvor den øvre grænse for konfidensintervallet er større end grænsen for lille positiv merværdi, og hvor den nedre grænse for konfidensintervallet er lavere end 1,00; herunder hvis konfidensintervallet omfatter 1,00 (svarende til en ikke-signifikant forskel mellem de to lægemidler). Hvis den nedre grænse for konfidensintervallet ligger over 1,00, betyder det, at komparator er statistisk signifikant bedre end det nye lægemiddel. Dermed anvendes kategori 6.

## Væsentlighedskriterier for kategorisering af merværdi for positive effektmål

For positive effektmål, dvs. hvor der ønskes en stigning i hændelsesraten, er væsentlighedskriterierne for de foreløbige merværdikategorier angivet i tabel 2.

Tabel 2 Væsentlighedskriterier og foreløbig merværdikategori for positive effektmål

		Væsentlighedskriterier pr. effektmålsgruppe baseret på den komplementære hændelse		
		Alvorlige symptomer og bivirkninger	Ikke-alvorlige symptomer og bivirkninger	
Foreløbig kategori	1	Stor positiv merværdi	LL > 1,33	Ikke muligt
	2	Moderat positiv merværdi	LL > 1,11	LL > 1,25
	3	Lille positiv merværdi	LL > 1,00 og UL ≤ 1,33	LL > 1,11 og UL < 1,50
	4	Ukendt positiv merværdi	LL > 1,00 og UL > 1,33	LL > 1,11 og UL > 1,50
	5	Ingen dokumenteret merværdi	0,90 < LL ≤ 1,00 og UL ≥ 1,00	0,80 < LL ≤ 1,11 og UL ≥ 1,00
	6	Negativ merværdi	UL < 1,00	UL < 1,00

UL = Øvre grænse for konfidensinterval

LL = Nedre grænse for konfidensinterval

### 6.3 Sådan vurderer Medicinrådet absolutte effektforskelle

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

- Ukendt positiv merværdi
- Ingen dokumenteret merværdi
- Negativ merværdi

Det betyder, at størrelsen af en påvist klinisk merværdi ikke kan kvantificeres, dvs. den ikke kan indplaceres i kategori 1-3 (stor/moderat/lille positiv merværdi) alene på baggrund af absolutte effektforskelle. Årsagen hertil er, at absolutte effektmål måles med mange forskellige instrumenter og på forskellige skalaer, som gør det vanskeligt at definere generelle grænser for størrelsesorden af en klinisk merværdi.

Den foreløbige kategorisering på baggrund af absolutte effektforskelle foretages ved at sammenholde den i protokollen angivne mindste klinisk relevante forskel (MKRF) med resultatet af den sammenlignende analyse. Hvis den mindste klinisk relevante forskel (MKRF) er påvist (baseret på konfidensintervallet

omkring effekttestimatet) i henhold til kriterierne opsummeret i tabel 3, kan effekten kategoriseres som havende en klinisk merværdi (kategori 4: Ukendt positiv merværdi).

Tabel 3 angiver den foreløbige merværdikategori for absolutte effektforskelle.

Tabel 3 Foreløbig merværdikategori for absolutte effektmål

			Retning på effektmål	
			Høj værdi indikerer forbedring	Lav værdi indikerer forbedring
Foreløbig kategori	4	Ukendt positiv merværdi	$LL \geq MKRF$	$UL \leq -MKRF$
	5	Ingen dokumenteret merværdi	$LL > -MKRF$ og $UL \geq 0$	$UL < MKRF$ og $LL \leq 0$
	6	Negativ merværdi	$UL < 0$ (statistisk signifikant forskel)	$LL > 0$ (statistisk signifikant forskel)
LL = Nedre grænse for konfidensinterval; UL = Øvre grænse for konfidensinterval; MKRF = Mindste klinisk relevante forskel				

#### 6.4 Sådan vurderer Medicinrådet den samlede kliniske merværdi for enkelte effektmål

For hvert effektmål kategoriseres lægemidlets kliniske merværdi efter følgende fremgangsmåde:

1. For den estimerede relative effektforskel (HR, OR eller RR), sammenholdes den øvre og nedre grænse for konfidensintervallet med væsentlighedskriteriet for at vurdere, hvilken foreløbig kategorisering den relative effektforskel umiddelbart svarer til. Konfidensintervallet sammenholdes med punktestimatet, og fagudvalget vurderer, om der er væsentlige forklaringer på konfidensintervallets bredde, som kan give anledning til at ændre på den foreløbige kategori.
2. Estimatet for effektforskel i absolutte værdier sammenholdes med den mindste klinisk relevante forskel, som er defineret i protokollen. Hvis konfidensintervallet for effekten er lige så stor eller større end den mindste klinisk relevante forskel, kan lægemidlet foreløbigt kategoriseres som havende en ukendt positiv merværdi (kategori 4) vedrørende dette effektmål på baggrund af absolutte effektforskelle.
3. Den samlede kategori for det enkelte effektmål fastsættes ved at sammenholde vurderingerne af den relative og absolutte effektforskel samt en klinisk vurdering. Som udgangspunkt vil vurderingen af den relative effektforskel være retningsgivende, men den absolutte forskel vil kunne give anledning til ændret samlet kategori, f.eks. hvis den mindste kliniske relevante forskel ikke er opnået.

I nogle tilfælde vil det på baggrund af den tilgængelige evidens ikke være muligt at foretage en kategorisering af merværdi for et enkelt effektmål. Det gælder f.eks., hvis konfidensintervallet omkring effektforskelle mellem intervention og komparator er så stor, at hverken positiv eller negativ merværdi kan udelukkes. I disse tilfælde vil effekten blive benævnet med 'Klinisk merværdi kan ikke kategoriseres'. Da kategoriseringen af merværdi baseres på usikkerheden omkring effektestimater, vil dette omfatte situationer, hvor der ikke foreligger usikkerhedsmål på effektmål (f.eks. når evidensen udelukkende er baseret på data fra single-arm studier).

*[Red. Bemærk at imellem ovenstående afsnit 6.4 og næstfølgende afsnit 6.6 er afsnit 6.5 "Sådan vurderer Medicinrådet evidensens kvalitet", som beskriver, hvordan tiltroen til evidensgrundlaget vurderes iht. GRADE-systemet. Denne metode er der ikke ændret på og er således ikke medtaget i høringsmaterialet vedr. kategorisering af klinisk merværdi.]*

## 6.6 Endelig vurdering af lægemidlets kliniske merværdi

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

På den måde vil alle overvejelser, som ligger til grund for en endelig kategorisering af lægemidlets kliniske merværdi, være transparent beskrevet i vurderingsrapporten.

I de tilfælde, hvor den endelige vurdering af klinisk merværdi bliver 'Klinisk merværdi kan ikke kategoriseres', vil fagudvalget give en klinisk faglig vurdering af merværdi. Denne vurdering skal i udgangspunktet fokusere på argumenter for (og imod), at det nye lægemiddel ikke er dårligere end gældende standardbehandling. I de tilfælde, hvor der ikke er argumenter, der tyder på at det nye lægemiddel er dårligere, vil den endelige kategorisering svare til 'ingen dokumenteret merværdi'. Argumentationsrækken bør være funderet på medicinsk faglige præmisser og være tydeligt beskrevet i vurderingsrapporten.

Fagudvalget angiver også evidenskvaliteten for den angivne endelige kategori som lægemidlets kliniske merværdi tildeles. Et eksempel på konklusion for et klinisk spørgsmål er:

- Moderat positiv klinisk merværdi for patienter med <indikation> (moderat evidens kvalitet)