



## NOTAT

Dato: 2. september 2020

### **Kommentarer til høringsmateriale vedrørende ny metode- og procesvejledning i Medicinrådet**

Lifs umiddelbare bemærkninger til de fremsendte vejledninger fremgår i det følgende.

Indledningsvist skal det bemærkes, at Lif finder, at Følgegruppeprocessen har været værdifuld, og at vejledningerne på mange områder har fundet en klog balance. Lif ser dog fortsat med bekymring på en række forhold i vejledningerne, der ikke understøtter alle de sigtepunkter, som bør være en fælles interesse. Nedenstående konkrete bemærkninger vedrører således ikke ubetydelige detaljer, men tager bl.a. sigte på at:

- Holde en høj hastighed i evalueringsprocessen (overholde målet om max 16 uger)
- Øge gennemsigtigheden og forudsigeligheden (undgå black box syndrom)
- Sikre hensynet til små patientgrupper og sjældne diagnoser (tage særlige hensyn til det særlige for at sikre lige muligheder)
- Holde vurderingerne indenfor de regulatoriske rammer (sikre mod off-label anbefalinger)
- Afklare uklarheder (derfor en række spørgsmål indsat)

#### **Lægemidler med sparsomt evidensgrundlag, herunder til små og sjældne sygdomme**

På trods af Danske Regioners bestyrelses beslutning om, at der i metode- og procesgrundlaget skulle beskrives en analysemetode for vurdering af lægemidler til sjældne sygdomme, er dette ikke sket.

Det er positivt, at der i de to vejledninger og særligt i metodevejledningen er taget højde for, at det ikke altid meningsfuldt vil kunne gennemføres en cost-utility analyse for disse lægemidler, og at der dermed er behov for en mere fleksibel tilgang til vurdering af lægemidler med et sparsomt evidensgrundlag.

Det er dog uklart, hvad konsekvensen vil være af ikke at kunne benytte standardprocessen. Der er ingen anerkendelse af de særlige karakteristika, der kendetegner lægemidler til små og sjældne lægemidler med et begrænset patientantal. Det gælder nødvendigheden af at acceptere flere antagelser for eksempel i forhold til fremskrivninger og modellering, større usikkerheder og bredere konfidensintervaller på både effekt- og omkostningssiden.

Når beslutningen om anbefaling skal træffes i Rådet, bør der derfor systematisk inkluderes hensyn til alvorlighed, sjældenhed og adgang til eksisterende behandling. Uden en anerkendelse af disse grundlæggende karakteristika vil konsekvensen være en automatisk nedgradering af værdien af disse lægemidler.

## **Procesvejledning**

### *3. Dialog inden ansøgning*

Virksomheden skal forud for dialogmødet sende eventuelle spørgsmål til sekretariatet, med henblik på at de kan forberede sig. Er det forventningen, at Medicinrådets sekretariat drøfter spørgsmålene med det relevante fagudvalg i de tilfælde, hvor sekretariatet ikke kan svare?

### *4. Ansøgning*

Det fremgår af dette afsnit, at den sundhedsøkonomiske analyse og budgetkonsekvensanalysen skal indsende i excel-format. Det bør konsekvensrettes til "acceptabelt teknisk format", som det fremgår af afsnit 4.1 i vejledningen.

Ansøgningskemaer sendes til kommentering på et senere tidspunkt. Det havde været meget relevant at kunne kommentere på ansøgningskemaet samtidig med vejledningerne. Det er afgørende, at der ikke er tale om et rigtigt skema uden mulighed for at tilpasse det til det enkelte lægemiddel.

#### *4.1 Validering af ansøgning*

Det er positivt, at det er klargjort i vejledningen, at der er tale om en teknisk validering, og at den faglige validering af modelstruktur eller inputs mv. først gennemføres senere i processen.

I udkast til vejledningen fremgår det, at Medicinrådets sekretariat har op til 10 arbejdsdage fra indsendelse af ansøgning til at lave den tekniske validering. 10 dage virker som meget lang tid for en ren teknisk validering, og det er uklart, hvad der kan retfærdiggøre, at det tager 10 dage. Hvis der på forhånd er en aftale mellem Medicinrådets sekretariat og virksomheden, evt. på det tidlige dialogmøde, om hvornår ansøgningen indsendes, så bør det være muligt at planlægge efter og foretage den tekniske validering på max 5 dage.

Det skal også ses i lyset af, at hvis valideringen fører til afvisning af ansøgning, så startes processen forfra. For at undgå forsinkelser bør denne del af processen, derfor håndteres så hurtigt som muligt.

Det fremgår, at "Dag 0 er den dag, Medicinrådet modtager en ansøgning, som i valideringen bliver vurderet som fyldestgørende." Lif antager, at det betyder, at Dag 0 er den dag ansøgningen er modtaget, og at mindre spørgsmål til ansøgningen ikke kan føre til, at ansøgningen afvises i en teknisk validering.

Der kan være få tilfælde, hvor der kommer nye data efter dag 0. Det vil være i alles interesse, at disse data kan inkluderes i vurderingen, så man har det bedst mulige datagrundlag af vurderingen. I Sverige og Norge håndteres dette ved, at virksomheden indsender et appendiks med opdateret data samt tilhørende opdaterede sundhedsøkonomiske resultater. Der er i det tilfælde clock-stop, mens det nye data indarbejdes af myndighederne, for eksempel hvis en rapport skal opdateres.

### *5. Vurderingsrapport*

I den nuværende proces har det fungeret rigtig godt, at der har været en løbende og åben dialog mellem ansøger og sekretariat. Det er værd at holde fast i. Lif vil derfor opfordre til, at rammerne omkring dialogen mellem ansøger og sekretariat ikke bliver for rigid.

Medicinrådets sekretariat skal have mulighed for at stille spørgsmål til ansøger, når de opstår frem for at samle til bunke i et clock-stop.

#### *6. Forhandling*

Det fremgår, at sekretariatet og fagudvalg udarbejder vurderingsrapporten, som Amgros forhandler på baggrund af. Selve forhandlingsprocessen fremstår dog på ingen måde klar. Der henvises i den forbindelse til Amgros. Denne afgørende og integrerede del af vurderingsprocessen burde dog være beskrevet på nuværende tidspunkt med henblik på at sikre overblik over den samlede proces. Hvordan sikres der for eksempel en koordinering mellem Amgros, Medicinrådet og Medicinrådets sekretariat ud over vurderingsrapporten alene? Hvad fremgår af Amgros forhandlingsnotat? Er Amgros forpligtet til en genforhandling, hvis der er indgået en aftale mellem Amgros og en virksomhed, men Medicinrådet afviser at anbefale til standardbehandling?

Lif antager, at virksomhederne ikke er bundet af en forhandling med Amgros, hvis Medicinrådet beslutter ikke at anbefale lægemidlet til standardbehandling. Lif vil i forlængelse heraf anbefale, at det bliver muligt at indgå betingede prisaftaler, det vil sige aftaler betinget af Medicinrådets anbefaling.

Der udestår en afklaring af muligheden for anbefaling af protokolleret ibrugtagning og for anvendelse af innovative prisaftaler. Begge dele vil for en række lægemidler, herunder til små patientgrupper og sjældne diagnoser, være meget relevant.

#### *8. Sagsbehandlingstid og clock-stop*

Ved særlige faglige problemstillinger kan Medicinrådet benytte udvidet clock-stop. Forskellen mellem clock-stop og udvidet clock-stop fremstår ikke tydelig. Herunder bør der fremgå tydelige kriterier for, hvornår udvidet clock-stop helt undtagelsesvist kan anvendes.

Lif vil foreslå, at Medicinrådet følger op på og løbende evaluerer anvendelsen af clock-stop og udvidet clock-stop.

#### *12.2 Proces for vurdering af et nyt lægemiddel i en behandlingsvejledning*

Beslutningen om, hvorvidt et lægemiddel skal gå direkte ind i en behandlingsvejledning, bør alene kunne træffes efter dialog og i enighed med ansøgevirksomhed. Denne proces bør, som for standardprocessen, max tage 16 uger. Det bør ikke være en ulempe for et lægemiddel at skulle direkte i en behandlingsvejledning. Det er positivt, at det er muligt at komme direkte i en behandlingsvejledning, men der bør samtidig være en klar proces for, hvordan det sker.

### **Metodevejledning**

#### *Indledning*

Som nævnt ovenfor, bør det konsekvent fremgå, at den sundhedsøkonomiske analyse og budgetkonsekvensanalysen skal indsende i et "acceptabelt teknisk format", jf. afsnit 4.1 i Procesvejledningen.

#### *Brug af eksperter*

Det er problematisk, at eksperter, der er anvendt som rådgivere af den ansøgende virksomhed, ikke kan indgå i en efterfølgende behandling i fagudvalget. Det fremstår som en

væsentlig ændring i forhold til nuværende praksis, hvor et fagudvalgsmedlem godt kan bidrage med input til den økonomiske del. Den type oplysninger, eksperter typisk spørges ind til, vedrører klinisk praksis, behandlingsforløb mv., hvor udenlandske data ikke er gode nok.

Den nuværende praksis for ekspertudsagn bør derfor fastholdes i den fremtidige praksis, og Lif foreslår, at Medicinrådet præciserer, at der ikke er tale om stramninger i forhold til den nuværende praksis for inddragelse af eksperter i de sundhedsøkonomiske vurderinger, herunder at der ikke er tale om stramninger i Medicinrådets nuværende habilitetspolitik. Det er således essentielt for udarbejdelse af konsistente QALYs på tværs af sygdomsområder, at relevante eksperter fortsat kan inddrages.

Herudover kan det - ikke mindst for små og sjældne sygdomsområder - være meget svært at finde andre ekspertkilder end medlemmer af Medicinrådets fagudvalg. Ofte vil der på små sygdomsområder blot være en eller to danske eksperter.

Helt overordnet foreslår Lif, at det bør være muligt for virksomhederne at kunne stille fagligt relevante spørgsmål til medlemmer af fagudvalget. Konkret foreslås en løsning, hvor eventuelle spørgsmål kan gå igennem Medicinrådets sekretariat.

### *2.3 Patientpopulationen*

Det er sjældent, at virksomhederne har så detaljerede oplysninger om antal, patientkarakteristika og sygdomsspecifikke oplysninger om danske patienter, som der lægges op til. Hertil kommer, at Fagudvalget netop har indsigten fra den kliniske hverdag til at kunne vurdere, i hvilket omfang de kliniske studier er relevante for dansk klinisk praksis.

#### *2.4.1 Flere komparatorer*

Der kan også være andre eksempler end "investigators choice", og det bør derfor være muligt at argumentere *case by case*.

Der lægges op til, at Medicinrådet potentielt kan stille krav om et meget stort antal analyser mod en lang række komparatorer. Der bør alene kunne stilles krav om én analyse mod den relevante komparator, nuværende klinisk praksis, og allerhøjest tre komparatorer. Der vil i modsat fald også blive tale om et enormt stort antal indirekte analyser, som Medicinrådets sekretariat og Fagudvalg skal bruge tid på at gennemgå.

Lif vil kraftigt anbefale, at relevant komparator aftales tidligt i processen - for eksempel i forbindelse med det tidlige dialogmøde.

#### *Off-label*

Det skal tydeligt fremgå af metodevejledningen, at der naturligvis *ikke* kan foretages sammenligninger eller anbefalinger af lægemidler uden for den godkendte indikation, off-label.

Tilsvarende skal det fremgå, at en virksomhed af patientsikkerhedsmæssige (og regulatoriske) grunde aldrig kan blive pålagt at sammenligne med off-label komparator.

#### *2.4.2 Hvis komparator ikke tidligere er vurderet af Medicinrådet*

Hvis komparator ikke tidligere er vurderet af Medicinrådet fremgår det, at ansøgers virksomhed skal vurdere omkostningseffektiviteten af eksisterende behandling, gældende klinisk praksis. Det virker uhensigtsmæssigt at gøre det til virksomhedernes opgave i forbindelse med en

ansøgning om standardbehandling. Det er samtidigt uklart, hvad der præcist menes med en omkostningseffektiv komparator, og derfor også uklart, hvordan ansøgers virksomhed skal kunne fastslå, hvilken komparator Medicinrådet kunne tænke sig en analyse for.

En sådan analyse vil endvidere potentielt sætte spørgsmålstejn ved eksisterende behandlinger, og dermed bidrage til at skabe usikkerhed om klinisk praksis.

Det er også uklart, hvem der træffer beslutning om, hvilken komparator der vurderes at være omkostningseffektiv. Det fremgår, at "virksomheden skal drøfte sådanne sager med Medicinrådets sekretariat inden ansøgning". Betyder det, at sekretariatet har mulighed for at give en bindende udmelding i forhold til en yderligere omkostningseffektiv komparator på et meget tidligt tidspunkt i processen?

Endelig forstår Lif vejledningen som, at en behandlingsvejledning udarbejdet af Medicinrådet kan regnes som "vurdering og anbefaling", og at der dermed *ikke* skal foretages yderligere analyser mod omkostningseffektive komparatorer, hvis der findes en behandlingsvejledning på området.

#### 5.6 Vurdering af evidensens kvalitet

Vejledningen bør beskrive, hvordan kvaliteten af den samlede evidens, vurderet ved hjælp af GRADE, inddrages i selve vurderingen. Det er således ikke en tilgang, der anvendes af andre prioriteringsinstitutter, da GRADE er udviklet til et andet formål.

#### 6.7 Perspektiv

Det fremgår, at produktionstab/-gevinster (productivity costs) aldrig skal inkluderes i analysen af omkostninger. Det er på trods af, at Medicinrådets anbefalinger har stor betydning for andre sektorer i samfundet.

Lif vil derfor opfordre til, at der gives mulighed for at inddrage produktionstab i en følsomhedsanalyse. Det vil sikre et mere oplyst beslutningsgrundlag ved at kunne perspektivere de samlede konsekvenser af en behandling.

#### 7.1 Instrument til måling af sundhedsrelateret livskvalitet

Virksomhederne er først for nyligt gået over til at anvende EQ-5D-5L. Tidligere anvendtes EQ-5D-3L, og der kan gå noget tid, før 5L versionen er tilgængelig i studierne. NICE har diskuteret mapping i DSU dokumentet, *COMPARING THE EQ-5D-3L AND 5L VERSIONS. WHAT ARE THE IMPLICATIONS FOR COST EFFECTIVENESS ESTIMATES?* ([http://nicedsu.org.uk/wp-content/uploads/2017/05/DSU\\_3L-to-5L-FINAL.pdf](http://nicedsu.org.uk/wp-content/uploads/2017/05/DSU_3L-to-5L-FINAL.pdf))

Overgangen fra 3L til 5L vurderes i den forbindelse ikke at blive helt enkel. NICE skriver: *"It is clear from the work presented here that EQ-5D-3L and 5L versions do produce substantially different estimates of cost."*

Det er derfor Lifs forslag, at der altid udarbejdes en sensitivitetsanalyse baseret på ujusterede EQ-5D-3L data, som supplement til justerede resultater baseret på mapping af EQ-5D-3L til EQ-5D-5L med henblik på at belyse ovenstående problematik.