

# Workshop hälsoekonomi och prioriteringar

Nätverken  
2024-09-26

Sofia Löfqvist och Christoffer Holmberg

# Eftermiddagens körschema

13:00 – 13:05 Välkomna och kort intro

13:05 – 14:00 Hur sker introduktionen av nya läkemedel i Sverige?

*14:00 – 14:05 Kort paus*

14:05 – 15:00 Grundläggande hälsoekonomi

*15:00 – 15:30 Fika och nätverkande*

15:30 – 16:30 Gruppsession med diskussion kring ett antal frågor

15:30 – 16:00 Session 1

- Hur kan vi använda hälsoekonomi för bättre prioritering inom vården?
- Hur påverkar '1-årsbudgeten' möjligheterna till prioriteringar?

16:00 – 16:30 Session 2

- Hur når vi ett gemensamt mål – trots olika utgångspunkter?
- Hur skulle ett underlag för införandet av en ny metod kunna se ut?

*16:30 - 16:35 Kort paus*

16:35 – 17:20 Tillämpad hälsoekonomi

17:20 – 17:30 Avslutning

**Hur sker introduktionen av nya  
läkemedel i Sverige?**

# Agenda

- Hur ser den nationella/regionala/lokala godkännandeprocessen ut?
- Hur arbetar och ansöker läkemedelsföretagen för att få nya av nya läkemedel/indikationer godkända?
- Hur har godkännandeprocessen förändrats över tid?
- Vad kommer att ske i framtiden?


**Hur ser den  
nationella/regionala/lokala  
godkännandeprocessen ut?**

# All prioritering av offentligt finansierad hälso- och sjukvård i Sverige, ska göras utifrån den så kallade etiska plattformen

Människovärdesprincipen - vården ska respektera alla människors lika värde

Behovs- och solidaritetsprincipen - mer av hälso- och sjukvårdens resurser bör fördelas till dem som har de största behoven, de svåraste sjukdomarna och den sämsta livskvaliteten

Kostnadseffektivitetsprincipen - innebär att en rimlig relation mellan kostnader och nytta, mätt i förbättrad hälsa och höjd livskvalitet ska eftersträvas



Sammanvägning av de tre principerna görs vid fastställande av betalningsvilja (kostnad per QALY)

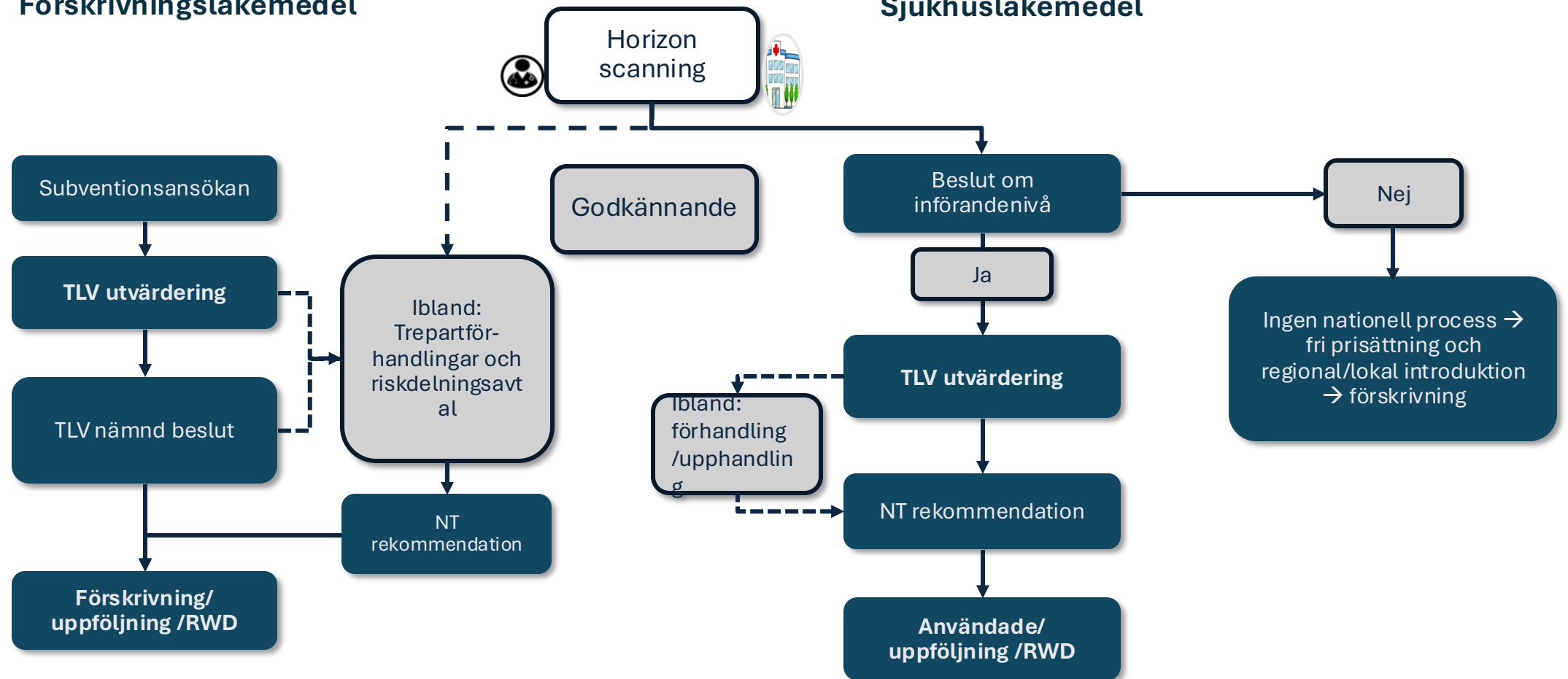
# Viktiga aktörer i den svenska godkännandeprocessen



# Olika processer för förskrivningsläkemedel och sjukhusläkemedel

## Förskrivningsläkemedel

## Sjukhusläkemedel





# I nationellt ordnat införande samverkar regioner för att uppnå en jämlik, kostnadseffektiv och ändamålsenlig användning av nya läkemedel över hela landet

Tid *innan* förväntat  
EMA godkännande

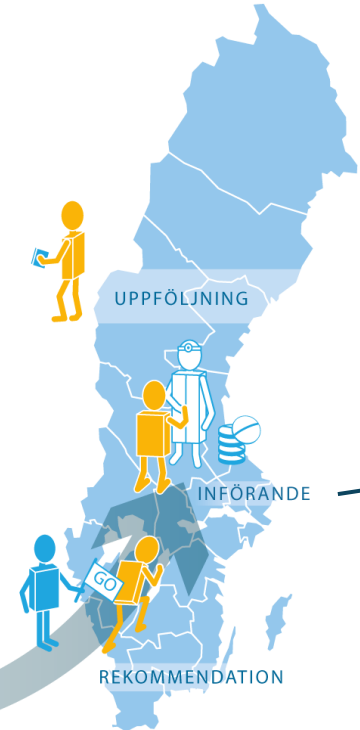
12-36 månader

6-12 månader

2 månader



Alla landsting  
och regioner  
är med i hela  
processen



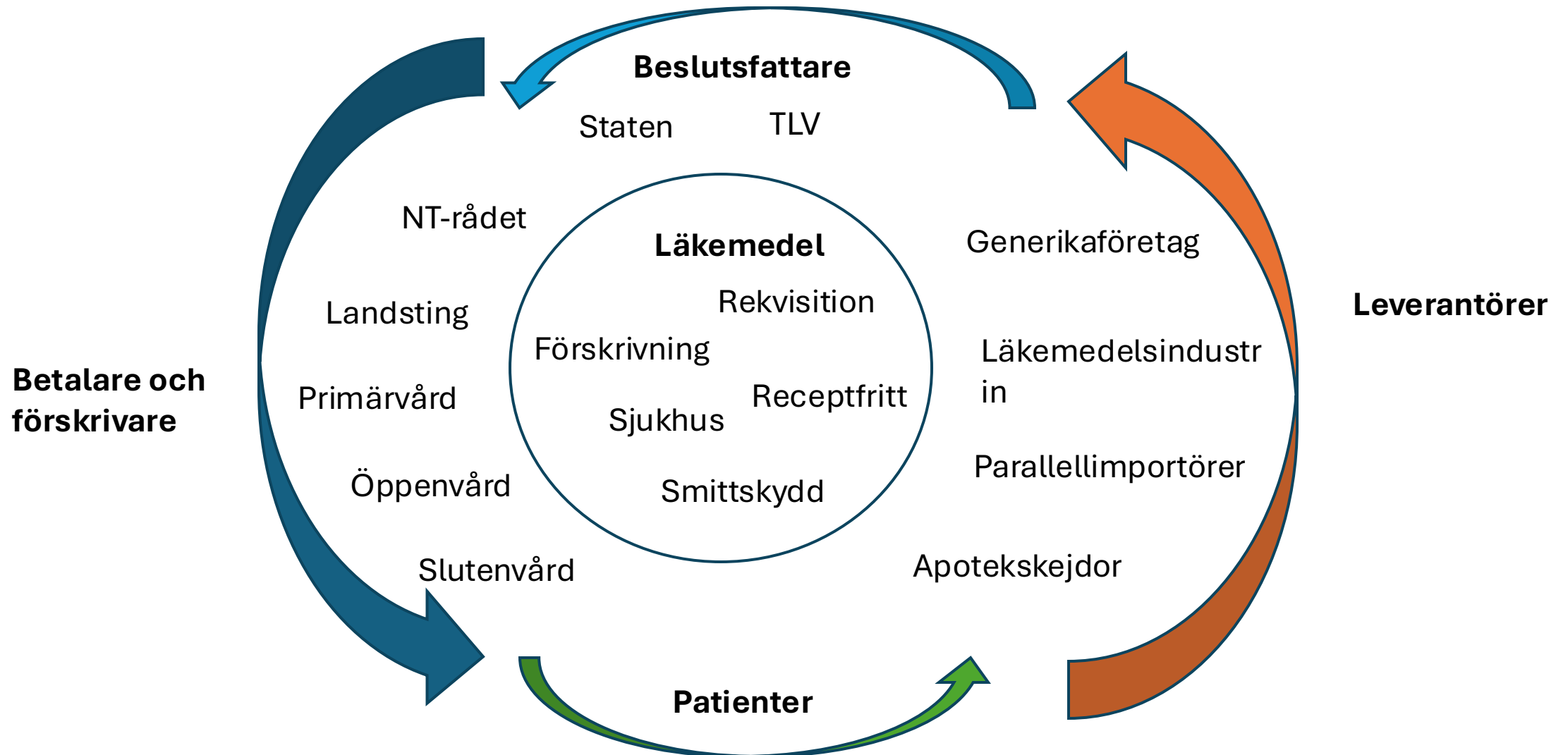
Tid *efter* EMA  
godkännande

4 månader

Regionalt  
införande

+/-2-4 månader

Läkemedel är en heterogen grupp produkter med många intressenter, där användaren inte är betalaren



# Det finns många olika prissättningsystem för läkemedel

- Health technology assessments (HTA)
- Value based pricing (VBP)
- International reference pricing (IRP)
- Pay for performance (P4P)
- Patient access schemes (PAS)
- Claw-backs
- Price caps
- Internal (therapeutic) reference pricing

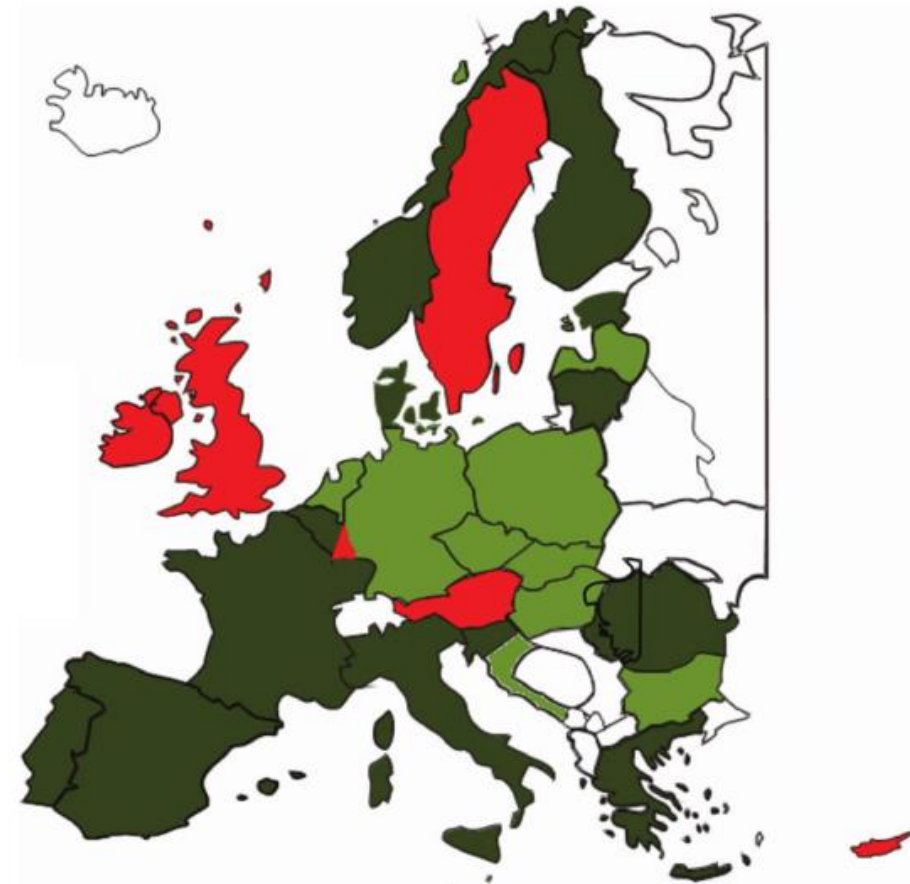
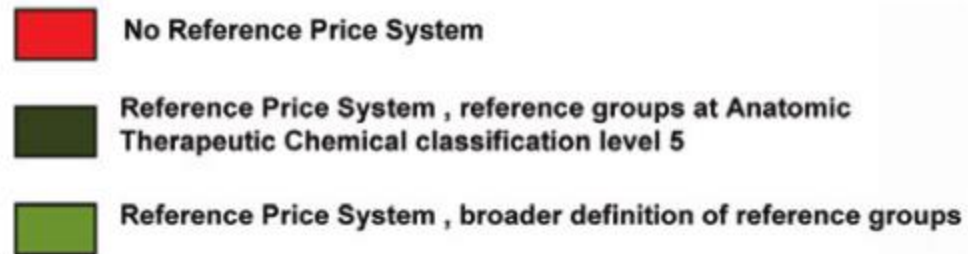
# Värdebaserad prissättning är baserad på förväntad upplevd nytta för konsumenten



## Värdebaserad prissättning:

- Priser som reflekterar värdet av läkemedel
- Fri prissättning (inom ramen för kostnadseffektivitet)
- Prissättning baserad på länderns betalningsförmåga => differentierad prissättning
- Differentierad prissättning leder till långsiktig ekonomisk effektivitet
- Långsiktigt hållbart genom att ge incitement för FoU och möjliggör samtidigt kostnadskontroll

# Internationell referensprissättning används i många europeiska länder



Bilden visar felaktigt att Danmark har referenspriser. Detta fel är från den publicerade artikeln.

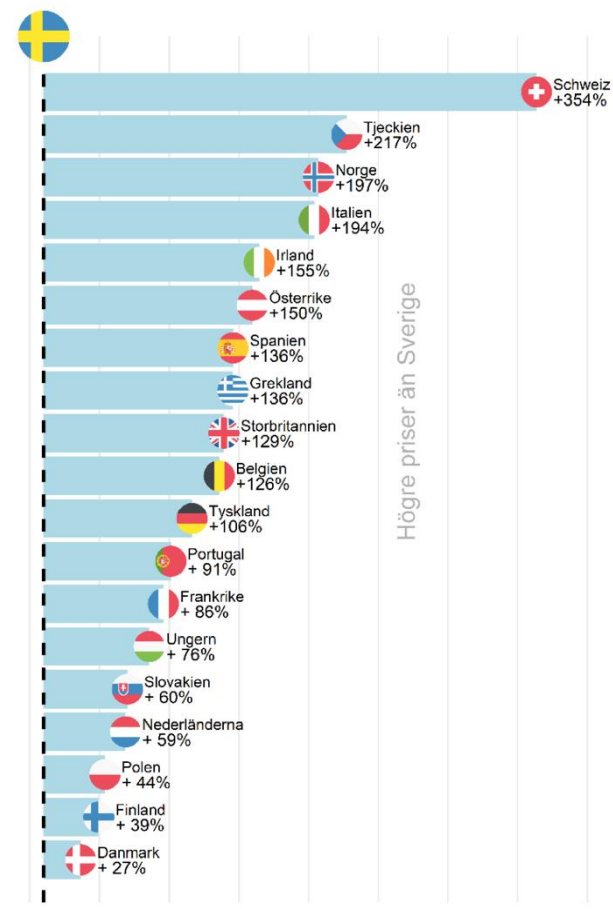
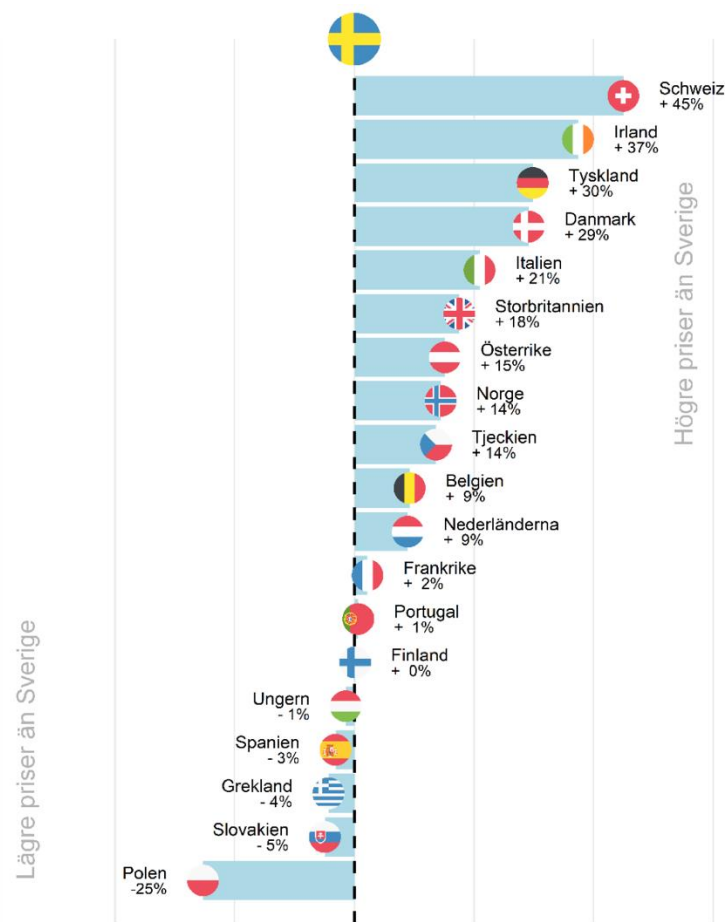
# Internationell referensprissättning varierar mellan länder

	AT	BE	BG	CY	CZ	DE	DK	EE	EL	ES	FI	FR	HU	IE	IT	LT	LU	LV	MT	NL	PL	PT	RO	SE	SI	SK	UK	Additional countries	Countries in basket
AT																													24
BE																													24
BG																											Russia	9	
CY																													4
CZ																													8
DE																													15
DK																													
EE																											Country of origin	4	
EL																													22
ES																											Euro zone countries		
FI																											Iceland and Norway	16	
FR																													4
HU																											1 more	14	
IE																													9
IT																											Not specified		
LT																													6
LU																											Country of origin	1	
LV																													2
MT																													12
NL																													4
PL																											Switzerland	17	
PT																													3
RO																													12
SE																													
SI																													3
SK																													23
UK																													
Reference frequency	11	10	3	5	11	11	8	7	11	14	6	13	11	8	12	10	6	7	3	8	9	11	3	7	8	8	11		

# Priser på läkemedel varierar mellan olika europeiska länder

pharmaceuticals not exposed to competition

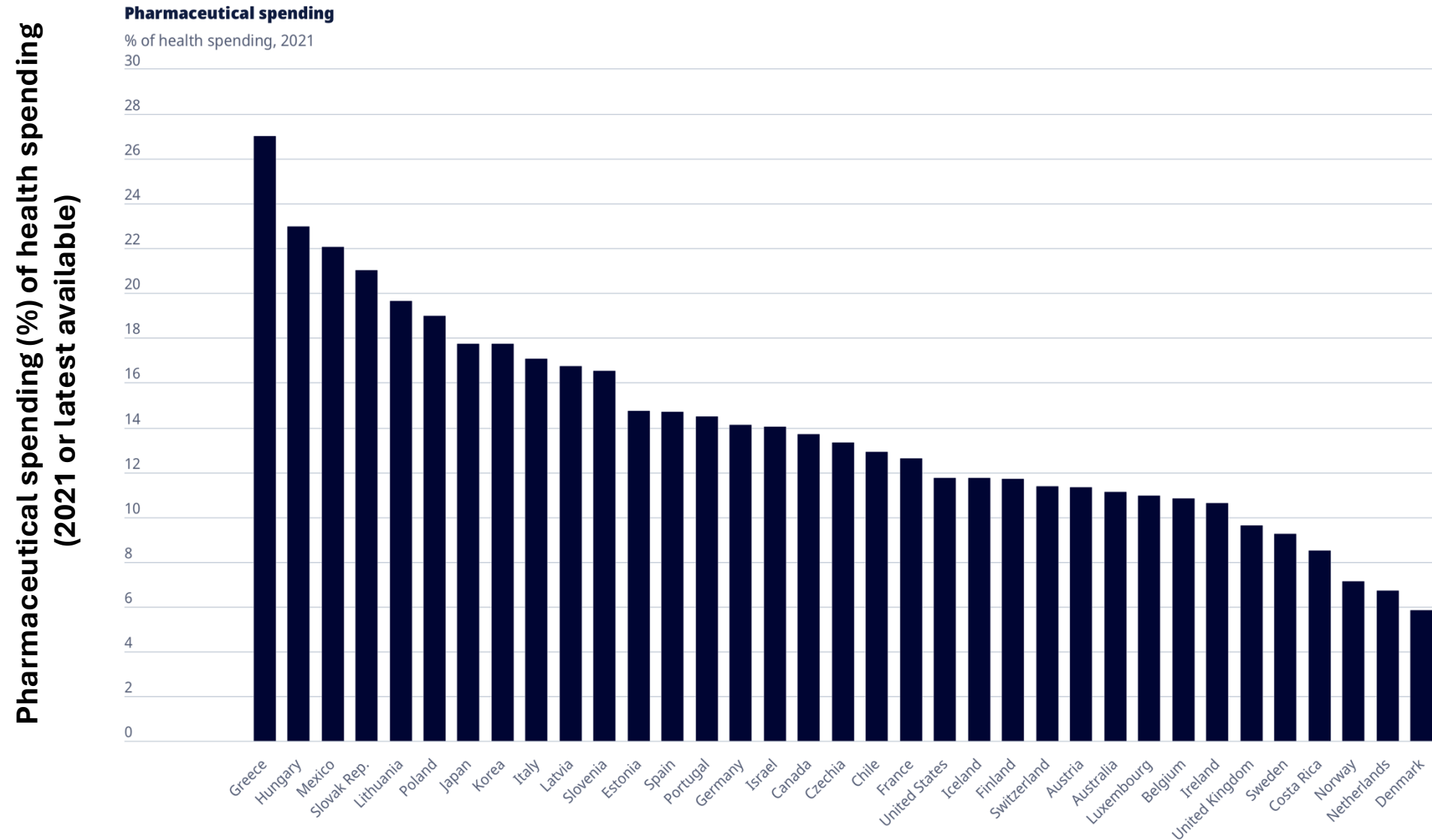
pharmaceuticals exposed to competition



Källa: IQVIA och TLV analys.  
Not: Priser under första kvartalet 2023. Volymen gäller mars 2023, glidande 12 månader.

Källa: IQVIA och TLV analys.  
Not: Priser första kvartal 2023. Volymen gäller mars 2023, glidande 12 månader.

# Läkemedelskostnaden som andel av total hälso-och sjukvårdskostnad varierar



OECD (2024), Pharmaceutical spending (indicator). (Accessed on 9 September 2024)



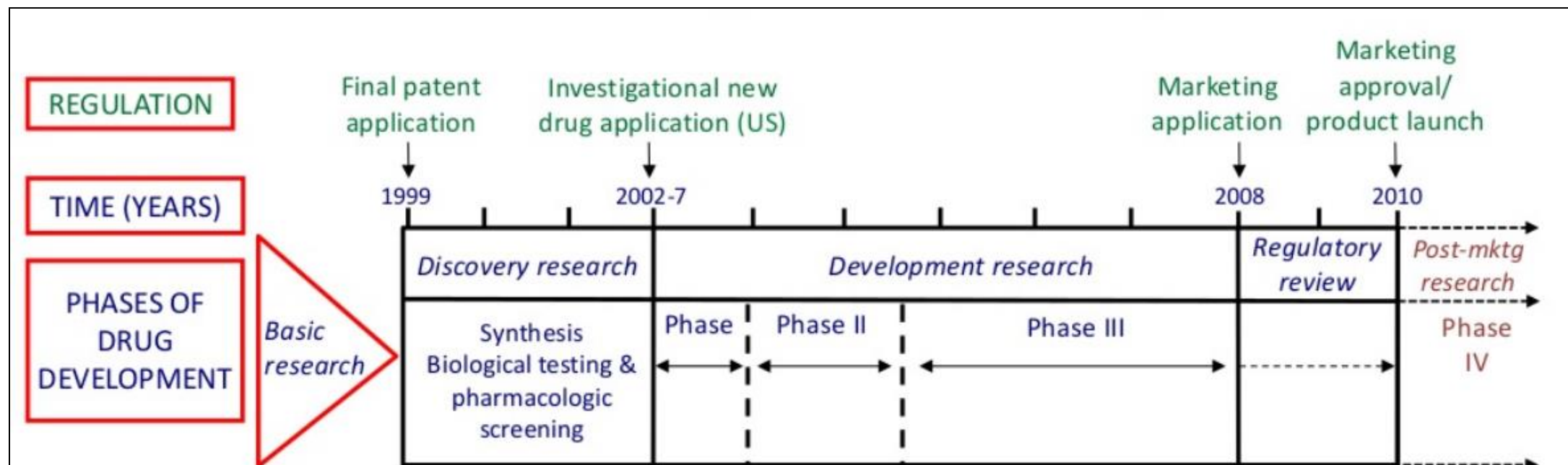
## Effekter av IRP

“There are a number of consequences of using EPR[IRP].

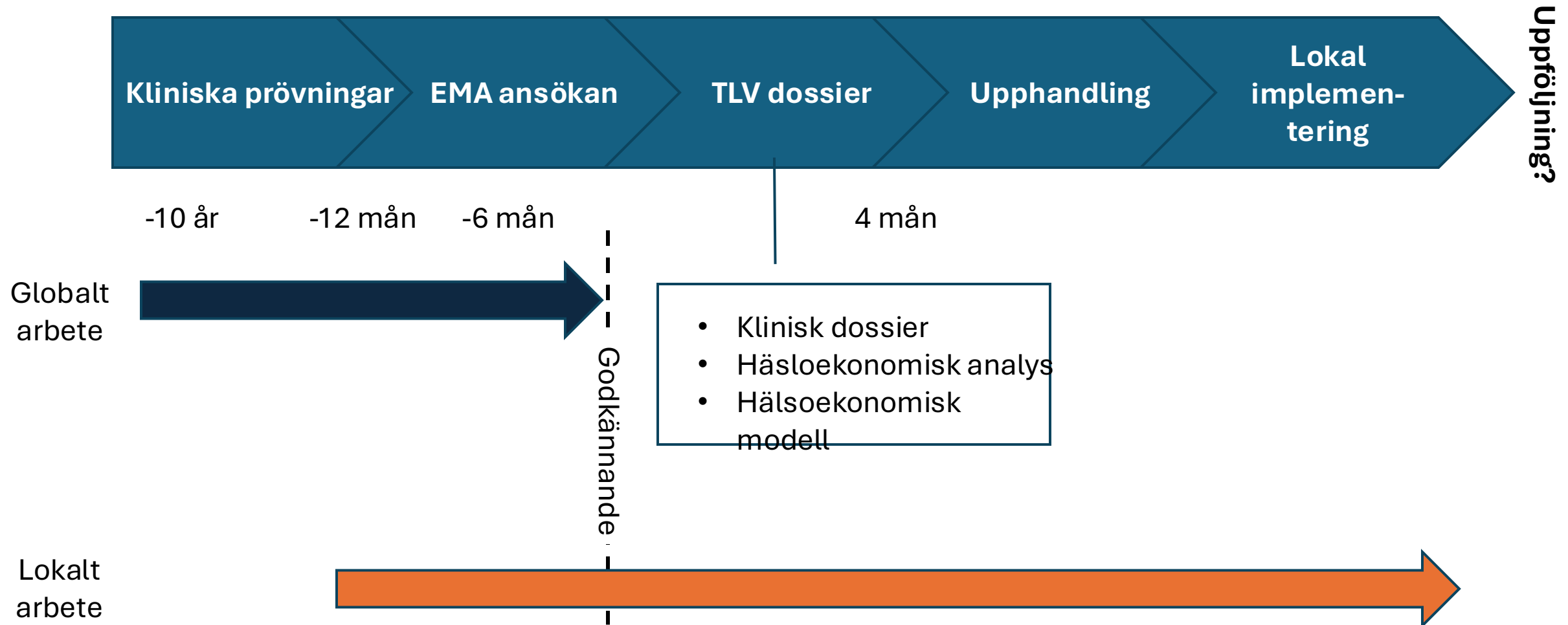
- First, some evidence points to market launch delays in low-price countries.
- Second, EPR might produce convergence in international prices because manufacturers could try to impose a single price worldwide and be unwilling to offer lower prices to any country, especially those that are or might be used as a reference by other countries.
- Consequently, countries that in the past were able to obtain relatively lower prices might not be able to do so in the future.” (Kanavos et al. 2010)

**Hur arbetar och ansöker  
läkemedelsföretagen för att få nya av  
nya läkemedel/indikationer  
godkända?**

# Utveckling av läkemedel är en lång process



# Arbetet hos läkemedelsföretag för ett godkännande är en lång och tidskrävande process



# Tidigare EMA godkännande för patienter med stora medicinska behov ökar behovet av uppföljning

Patienter får snabbare tillgång till läkemedel

Osäkerheten i belsut ökar

## Uppföljning

- Osäkerhet och betalarrisk minskar
- Effect vs. efficacy

# I Sverige finns många register som kan användas för uppföljning

## Register

Patientregistret

Läkemedels-  
registret

Cancerregistret

Dödsorsaks-  
registret

LISA\*

Kvalitets-  
register (~100)

Socialstyrelsen

SCB

HoS

## Övriga datakällor

Journaldata

Biobanker

Social media

Konsumentdata

Prospektiv data

\*Longitudinell integrationsdatabas för sjukförsäkrings- och arbetsmarknadsstudier

# Krav på resursbesparingar och EU-samverkan medför förändringar i godkännandeprocessen



About us

## Welcome to the Nordic collaboration JNHB

The Nordic collaboration JNHB offers efficient and transparent joint health technology assessments of medicinal products in the five Nordic countries.

[Read more](#)

### NT-rådets process för PD(L)1-hämmare

Ett stort antal nya indikationer för PD-(L)1-hämmare väntas bli godkända de närmaste åren. Eftersom NT-rådets huvudfokus är nya läkemedel och läkemedelsgruppen PD-(L)1-hämmare har varit föremål för nationell samverkan sedan 2015, har NT-rådet valt att förenkla hanteringen.

Syftet är att använda NT-rådets och TLV:s resurser på ett effektivt sätt och samtidigt ge ett stöd till regionerna. Området är under snabb utveckling och processen kan justeras ytterligare när NT-rådet bedömer att det finns behov av för det.

● LANDSTINGENS SAMVERKANSMODELL FÖR LÄKEMEDEL

### NT-rådets process för förberedande av rekommendationer gällande PD1- och PD-L1-hämmare

#### Utgångspunkt

Nya immunterapier vid cancer ställer nya krav på den nationella processen för ordnat införande. Ett stort antal olika nya indikationer för PD1- och PD-L1-hämmare väntas bli godkända, liksom nya substanser med denna verkningsmekanism. För att använda NT-rådets och TLV:s resurser på ett effektivt sätt och samtidigt undvika onödiga fördröjningar, kommer NT-rådet att arbeta i en ny process för hantering av nya indikationer för sedan tidigare rekommenderade PD1- och PD-L1-hämmare. Arbetet genomförs som ett försök och kommer att utvärderas efter ett år.

# HTA CG

MEMBER STATE COORDINATION GROUP  
ON HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT



### HTA Core Model Domains



eunethta HTA Core Model® Domains  
RAPID RELATIVE EFFECTIVENESS ASSESSMENT (REA)

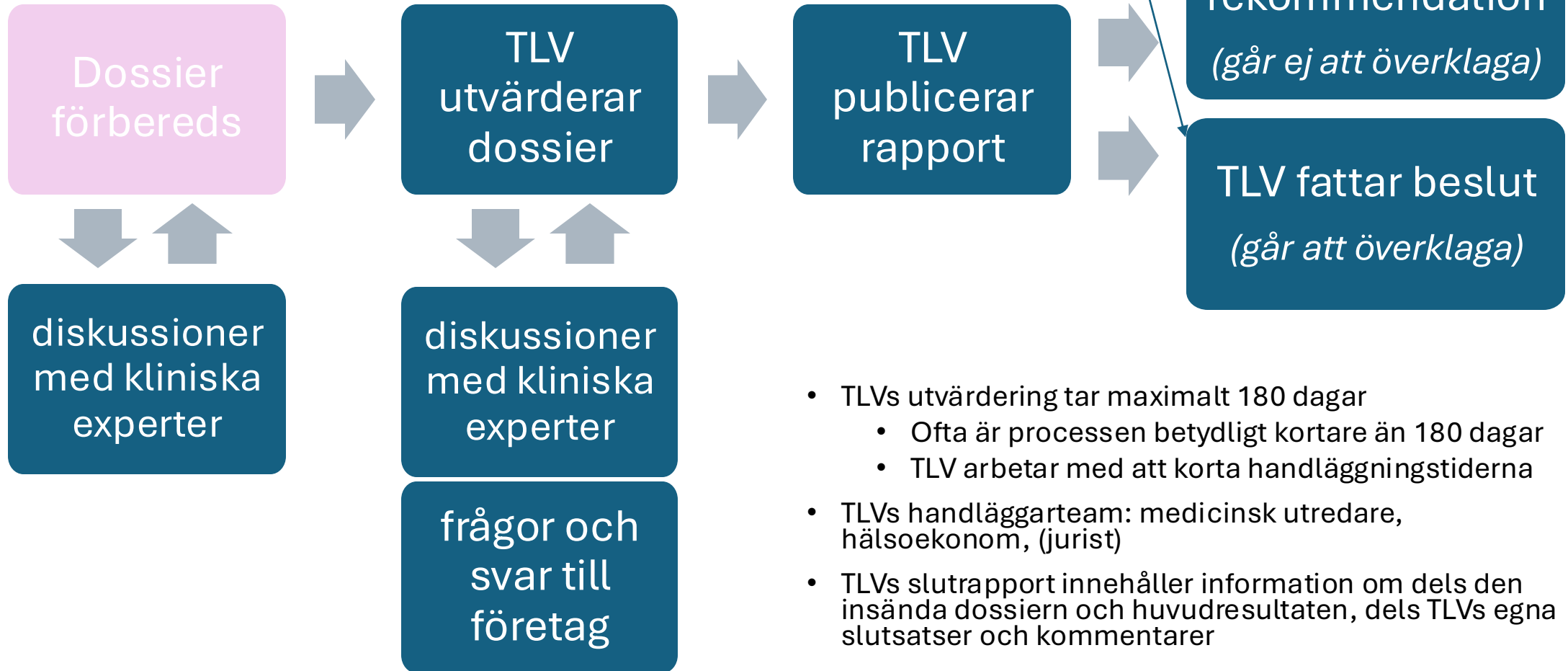
### National Appraisal Domains

FOR MEMBER STATES AND NATIONAL APPRAISAL



eunethta

# Vad sker hos TLV?



- TLVs utvärdering tar maximalt 180 dagar
  - Ofta är processen betydligt kortare än 180 dagar
  - TLV arbetar med att korta handläggningstiderna
- TLVs handläggarteam: medicinsk utredare, hälsoekonom, (jurist)
- TLVs slutrapport innehåller information om dels den insända dossiern och huvudresultaten, dels TLVs egna slutsatser och kommentarer



# Sammanfattning

- All prioritering av offentligt finansierad hälso- och sjukvård i Sverige, ska göras utifrån den så kallade etiska plattformen
- Olika godkännandeprocesser för förskrivningsläkemedel och sjukhusläkemedel
- I Sverige använder vi i huvudsak VBP, men det finns många olika prissättningssystem
  - Svenska priser påverkar priserna i andra europeiska länder pga IRP
- Arbetet hos läkemedelsföretag för ett godkännandet är en lång och tidskrävande process
- Tidigare EMA godkännande för patienter med stora medicinska behov ökar behovet av uppföljning
- Prissättningsystemet är i ständig utveckling

# **Grundläggande hälsoekonomi**

# Agenda

- Vilka olika typer av analyser finns det?
- När behövs en hälsoekonomisk analys?
- Vad är en CEA?
- Vad menar vi med ordet inkrement?
- Hur kommer QALYn in i bilden?
- Vad får en QALY kosta?
- Hur hanteras biverkningar inom hälsoekonomi?
- Ett par ord om korrelationen mellan priset på läkemedlet och ICERn
- Vad är diskontering?
- Slutord

# Vilka olika typer av analyser finns det?

## COI

- Har utvecklats för att hitta kostnader som är förknippade med en viss sjukdom eller behandling
- Utvärderar inte en terapi jämfört med en annan

## CMA

- När **lika** effektivitet och lika biverkningar för en behandling har påvisats är det inte nödvändigt att jämföra effektivitet och biverkningar

## CEA/CUA

- Ställer kostnader i relation till effektivitet från kliniska prövningar, data från klinisk vardag/verklighet
- Tar hänsyn till biverkningar
- Ger resultat i termer av till exempel "kostnad per vunnet levnadsår, Life Year (LY)" - jämför "QALY"
- **Utvärderar kostnader, effektivitet och biverkningar av en alternativ behandling inom en viss tidshorisont**

## CBA

- ett ekonomiskt värde tilldelas resultatet i en CEA
- nästan alltid levnadsår med hänsyn taget till preferensbaserad livskvalitet

## BIA

- **Estimerar de ekonomiska konsekvenserna relaterade till implementering av en alternativ behandling. Tar ej hänsyn till effektivitet och biverkningar**

COI = Cost of Illness

CMA = Cost Minimization

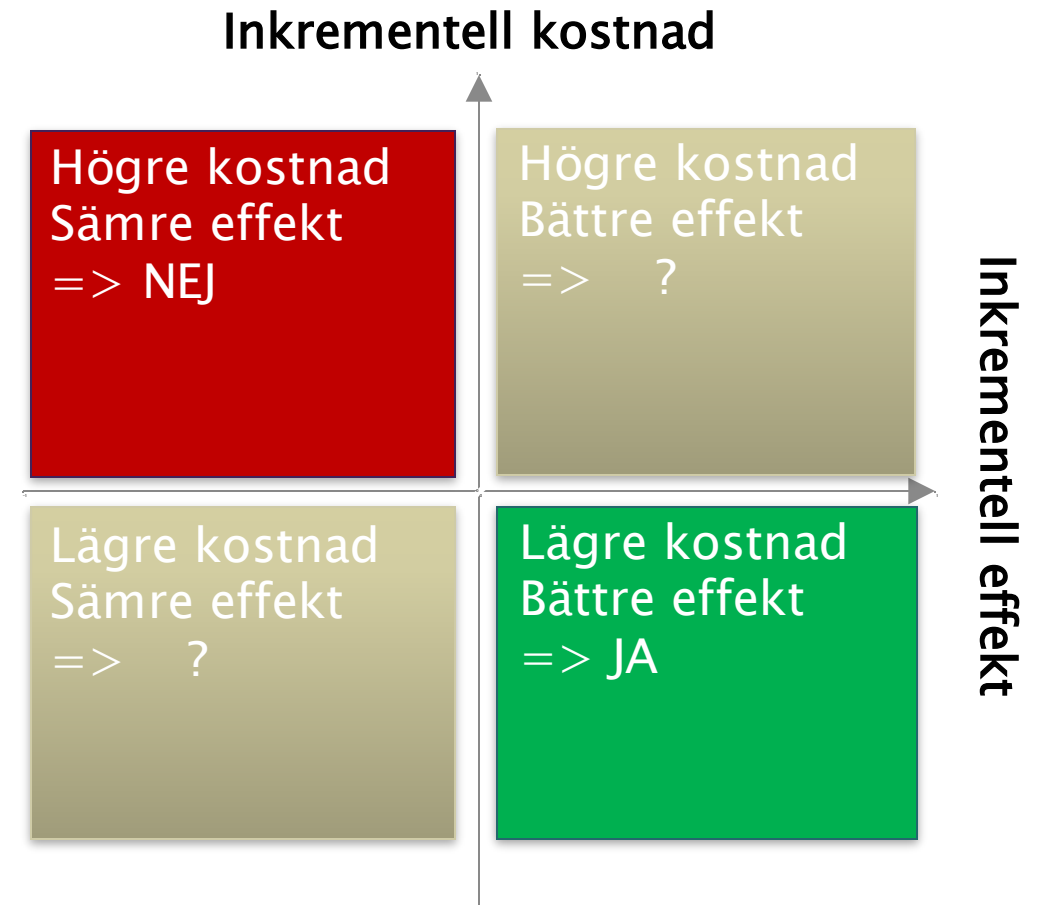
{ CEA = Cost Effectiveness

{ CUA = Cost Utility

BIA = Budget Impact

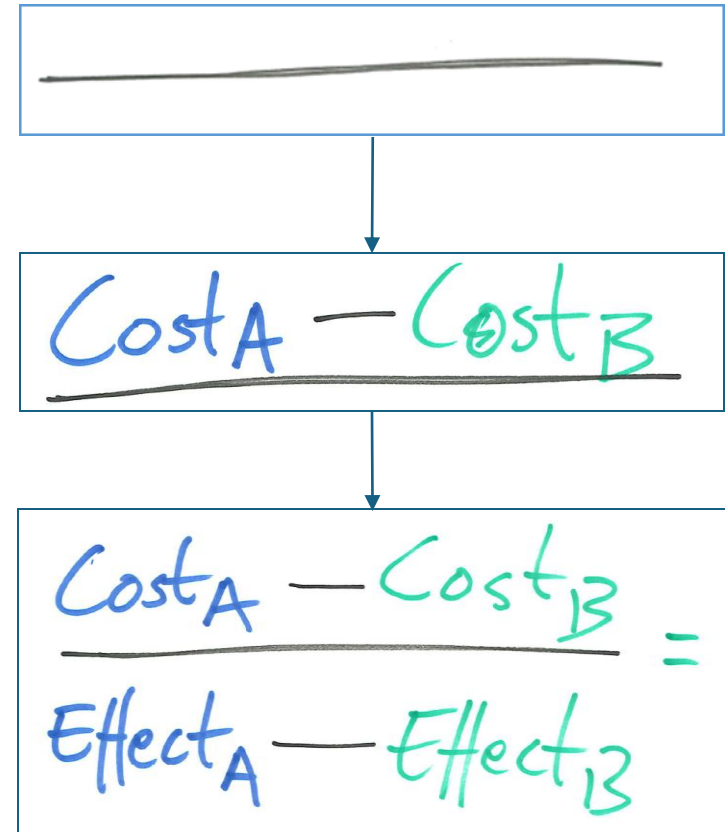
# När behövs en hälsoekonomisk analys?

- Låt oss ta ett läkemedel "A", som vårt exempel. Det kommer att ersätta det äldre läkemedlet "B" som standardterapi
  - A är lite dyrare än B, kräver mindre övervakning från sjukvården, men är också bättre när det gäller effektivitet jämfört med B
  - Vi måste utvärdera hur den ökade behandlingsskostnaden och de minskade övervakningskostnaderna relaterar till förbättrad effektivitet
  - Detta kallas "inkrementell kostnadseffektivitet"
- *Om läkemedel A var billigare och bättre skulle det inte behövas någon CEA*
- *Om läkemedel A var dyrare och uppvisade sämre effektivitet än B skulle det inte heller vara nödvändigt att utföra en CEA*
- De flesta nya läkemedel hamnar i det övre högra hörnet av matrisen.
  - Sammantaget kan kostnaderna öka, men effektiviteten förbättras också



# Vad är en CEA?

- När vi diskuterar kostnad per QALY eller kostnad per levnadsår i en CEA handlar det *alltid* om en kvot
- Vi använder kostnaden som täljare, alltså kostnadsskillnaden mellan A och B
- Som nämnare i ekvationen använder vi effekten från
  - kliniska prövningar
  - klinisk verklighet
  - en kombination av båda
- Effekten mäts som vunnen överlevnad (LY) eller livskvalitetsjusterad vunnen överlevnad (QALY)
- Resultatet av denna ekvation kallas vanligen "inkrementell kostnadseffektkvot"



# Inspel: Vad menar vi med ordet inkrement?



"INCREMENT"

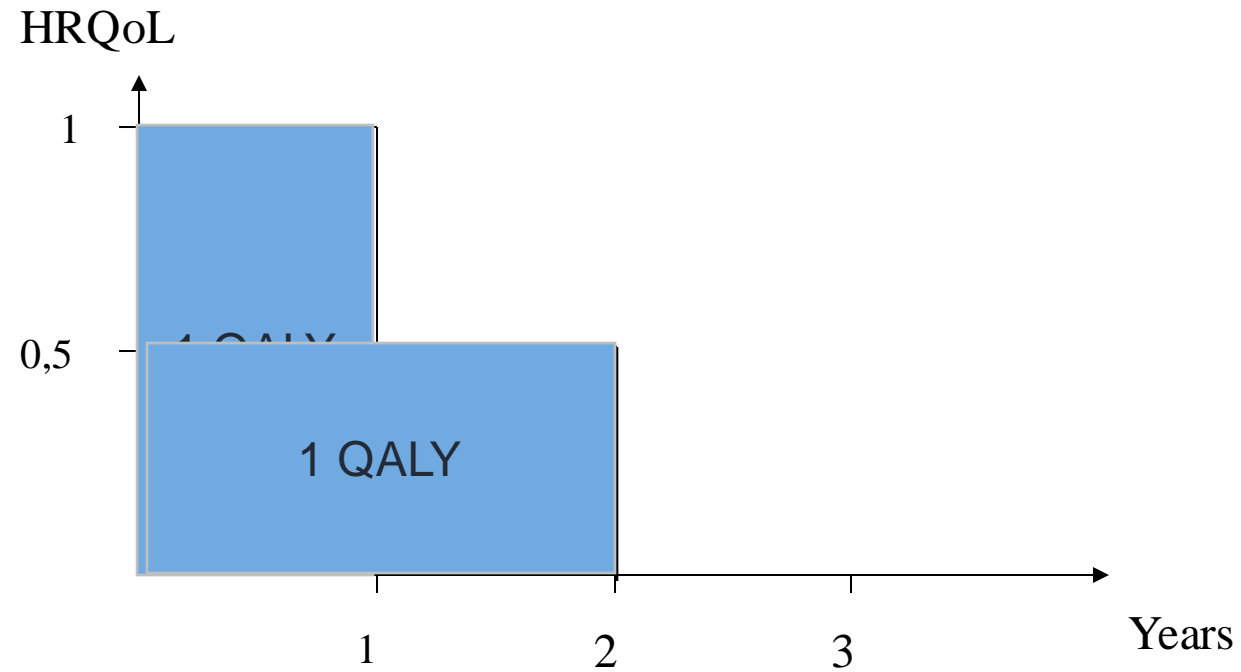
- I hälsoekonomi menar vi en liten positiv förändring i värdet av en variabel när vi säger inkrement
- Ibland kan det naturligtvis vara en minskning man ser, då kallas det dekrement från engelskans "decrement")
- Ordet inkrementell innebär att vi alltid pratar om och beskriver en skillnad, alltså en jämförelse med något annat
- **Kostnaderna och hälsoeffekterna av en behandling jämförs *alltid* med en annan behandling**

# Hur kommer QALYn in i bilden?

- För att gå från LY till QALY drar vi bort en eventuell försämring av livskvaliteten från överlevnadsvinsten
- Om man är sjuk och får ett långt liv, är det inte detsamma som att leva samma tidsperiod med full hälsa
- 1 levnadsår med halverad livskvalitet ger samma QALY som 0,5 levnadsår vid full hälsa
- Att rangordna olika behandlingar enbart på grundval av deras kostnad per QALY, eller ICER, anses ibland som kontroversiellt

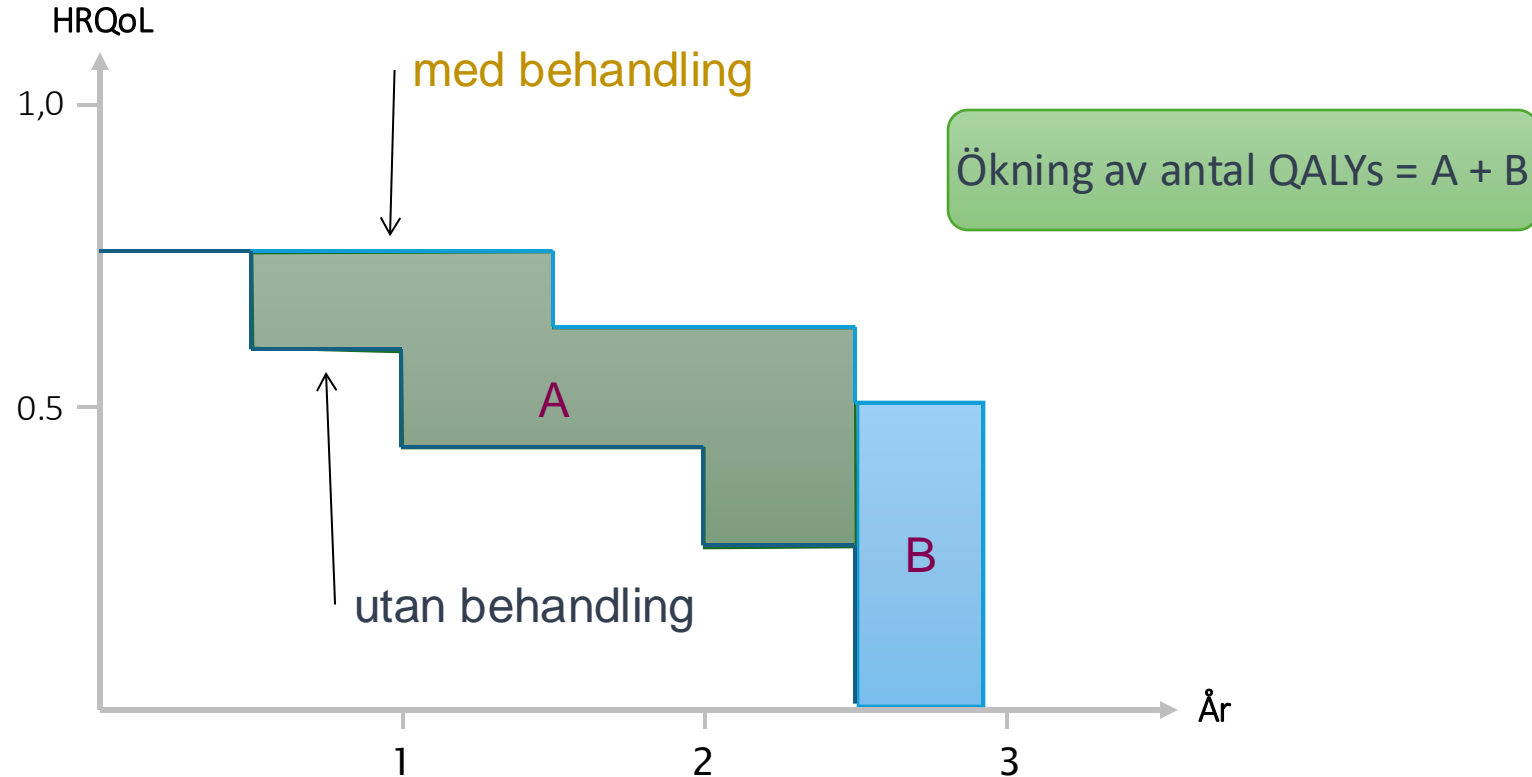


# Quality-Adjusted Life-Years (QALYs)



# En hälsoförbättring består av två saker

Förbättrad HRQoL  
Förlängd överlevnad



# Vad får en QALY kosta?

- Vissa länder har uttryckliga tröskelvärden för vad en QALY får lov att kosta, medan vissa länder accepterar ett antal olika kostnader per QALY
  - Ett explicit tröskelvärde kan leda till långa diskussioner kring antaganden och data som används i den ekonomiska modellen
  - Att acceptera flera olika kostnader per QALY är motsatsen till detta. Då finns det inte någon tydlig kommunikation om tröskelvärden, men det är troligtvis färre diskussioner om den ekonomiska modellen
- Saknas konsensus kring vilket tröskelvärde som ska tillämpas och hur ett tröskelvärde bör beräknas
- I **Sverige** har TLV accepterat en kostnad per QALY på 1 000 000 SEK men ingen explicit tröskel finns
- I **Storbritannien** accepterar NICE kostnaden per QALY på upp till 750 000 kr beroende på sjukdomens svårighetsgrad

# Hur hanteras biverkningar?

- Biverkningar påverkar kostnaderna eftersom de kostar pengar
  - Ofta påverkar de inte kostnaderna i en omfattning som är avgörande för ICERn
  - Låt oss säga en vanlig allvarlig AE kostar 5 000 kr att behandla. Den påverkar 10 procent av patienterna. Det betyder att effekten på ICERn kommer att vara 500 kr
  - För läkemedel som ges på sjukhus kan man förenklat säga att biverkningar har mindre betydelse för kostnadsbilden, dock finns undantag
- Biverkningar påverkar ibland livskvalitet
  - Livskvaliteten i modellen sänks
  - Hur stor denna minskning bör vara är olika beroende på typ av biverkning

# Korrelationen mellan pris och ICER

- Detta är den vanligaste frågan när man diskuterar hälsoekonomi
- När till exempel en myndighet anser att en behandling "inte" är kostnadseffektiv jämfört med en annan behandling är inte alltid en prisminskning av ett visst läkemedel lösningen

Varför är det så?

- Den främsta orsaken är att läkemedel bara är en del av behandlingen som utvärderas i en CEA
- Ibland är läkemedlets andel av den totala kostnaden *liten* jämfört med andra kostnader
- Då spelar det ingen roll om kostnaden för läkemedlet krymper. Det kommer att få en begränsad inverkan
- Olika länder har olika kostnadsstruktur i hälso- och sjukvården

# Vad är diskontering?

- När du sätter in pengar på banken får du en ränta från banken för att de lånar dina pengar
- Detta innebär att 100 kr idag är värt *mer* i framtiden
- Utgifter i nutid har en alternativkostnad i förhållande till framtida utgifter
  - En monetär investering ger en realavkastning - pengar på banken ger dig ränta
  - Det finns därför en *kostnad* för att spendera pengar i nutid
- En viktig anledning till att diskontera framtida kostnader och hälsovinster är "tidspreferensen"
  - alltså viljan att erhålla fördelar i nutid samtidigt som eventuella negativa effekter inte tas hänsyn till
- Exempel på mänskligt beteende som implicit diskonterar framtida hälsoeffekter är rökning och alkohol som för vissa personer ger en positiv upplevelse i nutid samtidigt som de genererar framtida (diskonterade) skadliga hälsoeffekter

# Känslighetsanalysen – ett måste

- Känslighetsanalyserna belyser osäkerhet
- Känslighetsanalyser görs både på kostnads- och effektparametrar
- Det finns flera typer av känslighetsanalyser
  - Univariat: Enskilda parametrar varierar
  - Multivariat: Flera parametrar varierar samtidigt
  - Probabilistisk: Flera parametrar varierar samtidigt enligt statistisk fördelning

# Myterna om hälsoekonomi

## **”Det här priset är kostnadseffektivt”**

Den första myten att ett pris kan vara kostnadseffektivt är fel. Det är alltid en hel behandling som utvärderas, inte ett pris eller ett läkemedel. Ett pris kan aldrig vara "kostnadseffektivt" men en behandling kan vara kostnadseffektiv givet att läkemedlen eller någon annan intervention i analysen har vissa priser.

## **”Det här läkemedlet är kostnadseffektivt”**

En CEA beräknar inkrementell kostnadseffektivitet. Det är alltså analys av kostnadseffektiviteten hos en behandling jämfört med en annan behandling. och därmed INTE av ett enda läkemedel eller en enda behandling. Den andra myten att ett läkemedel kan vara kostnadseffektivt är också fel.

## **”Kostnaden per QALY är...”**

Kostnaden per QALY är aldrig ett specifikt fast belopp. Det finns alltid osäkerhet och antaganden i modeller. Av detta skäl är det viktigt att göra korrekta känslighetsanalyser. Dessa kan göras på en parameter i taget, univariat, eller på flera parametrar samtidigt, multivariat.

## **”Kostnadseffektiv är detsamma som kostnadsbesparande”:**

Att en behandling är kostnadseffektiv jämfört med en annan behandling är INTE samma sak som att den är kostnadsbesparande. Att vara kostnadsbesparande innebär att en behandling är billigare och bättre jämfört med en annan behandling. Kostnadseffektiv innebär att en behandling kan vara dyrare men ge bättre klinisk effekt. Samhället är ofta villigt att betala mer för ett bättre resultat, men vill ändå göra ett välgrundat beslut. Därför finns ett behov av att utvärdera kostnadseffektiviteten, alltså hur den förbättrade kliniska effekten är i förhållande till kostnaderna.



# Slutord

- Några viktiga punkter att komma ihåg:
  - En CEA är inte statisk
    - Resultatet beror på data som används i modellen
  - Be alltid om känslighetsanalyser
    - Kom ihåg att det inte finns "en enda rätt kostnad per QALY"
  - Kostnadseffektivt är inte detsamma som kostnadssparande
  - Priset är inte detsamma som kostnaden
    - Pris multiplicerat med volym resulterar i en kostnad

# Gruppdiskussioner

# Två sessioner à 30 min med två frågeställningar

## Session 1

- Hur kan vi använda hälsoekonomi för bättre prioritering inom vården?
- Hur påverkar '1-årsbudgeten' möjligheterna till prioriteringar?

## Session 2

- Hur når vi ett gemensamt mål – trots olika utgångspunkter?
- Hur skulle ett underlag för införandet av en ny kunna metod se ut?

# **Tillämpad hälsoekonomi exemplet onkologi**

# Agenda

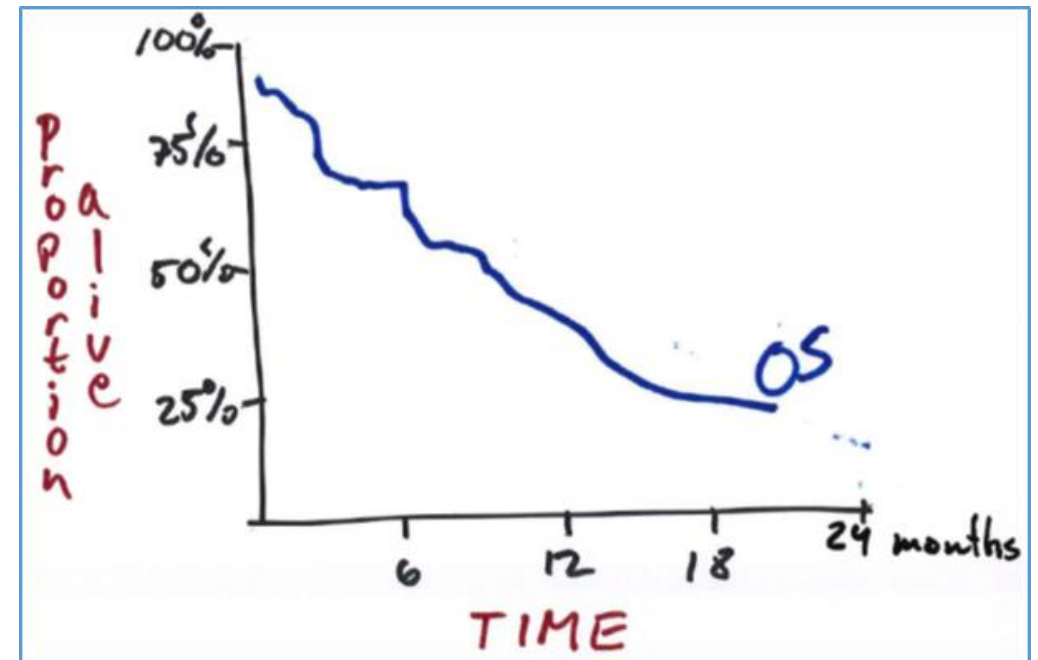
- Genomgång av hur en hälsoekonomisk modell byggs upp
  - Överlevnad och olika överlevnadsmått
  - Kaplan-Meierkurvan
  - Överlevnad i kostnadseffektivitetsmodellen
  - Median- och medel-värden
  - Modellens olika stadier
  - När studien tar slut
  - Viktiga komponenter i modellen: Kostnader – Nyttovikter – Biverkningar
- Vad sker hos TLV med företagets hälsoekonomiska analys?

# Viktiga utfallsmått som används i hälsoekonomi

- PFS
  - används i studier av avancerad och/eller metastaserad cancer och innefattar den tid patienten lever efter att behandling påbörjats utan att tumörerna fortsätter växa
  - Om tumören växer eller patienten avlider är patienten inte längre progressionsfri
  - Det är i de allra flesta fall efter progression som en ny behandling sätts in
- DFS och RFS
  - är i praktiken samma mått och i grunden lika PFS (men används t.ex. för adjuvant beh.)
  - de innebär dock att patienten är helt sjukdomsfri och att det inte finns någon kvarvarande tumör.
- OS
  - OS används i princip i alla kliniska studier av cancer och innefattar all tid patienten lever så länge uppföljningen i studien pågår
  - oftast är uppföljningen cirka 5 år – men kan vid registrering vara kortare än så...
  - OS innefattar dels alla behandlingar patienten får i den aktuella kliniska studien, dels påföljande behandlingar fram tills patienten avlider

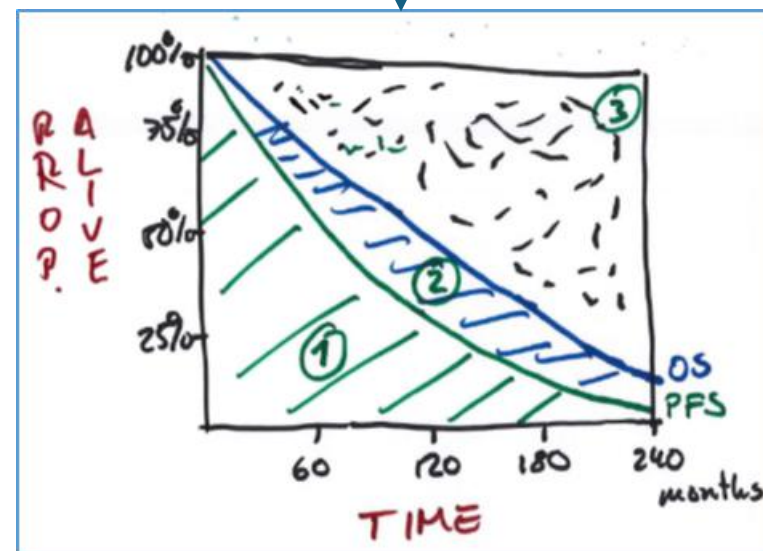
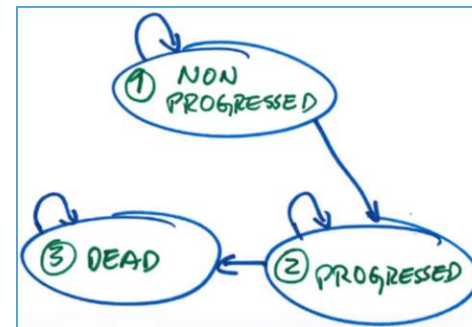
# Ett par ord om Kaplan-Meier: *exempel OS*

- En K-M ger en kurva med tid på x-axeln och procentuell överlevnad på y-axeln
- OS K-M för en klinisk studie mäter **all ackumulerad överlevnad som observerats**
- K-M visar **sannolikheten** att leva vid en viss tidpunkt
- Arean under K-M-kurvan är detsamma som **genomsnittlig** överlevnad
- Tidpunkten där det är 50 % sannolikhet att leva är detsamma som median överlevnad
- **Under en K-M för OS finns således patienter som är vid liv**
  - Ovanför kurvan finns de patienter som avlidit



# Överlevnad i kostnadseffektivitetsmodellen

- I en CEA (kostnadseffektivitetsmodell) finns flera sätt att inkludera överlevnaden
  - vanligast är att använda arean under kurvorna
- *Arean under PFS-kurvan* = hur länge patienterna i genomsnitt är progressionsfria
  - modellstadiet "ej progredierad" (1)
- *Arean under OS-kurvan* = hur länge patienterna i genomsnitt lever
- *Skillnaden mellan arean under PFS och OS-kurvan* = genomsnittliga tiden patienten lever med progredierande sjukdom
  - modellstadiet "progredierad" (2)
- *Arean ovanför OS-kurvan* = patienterna går ur modellen
  - modellstadiet "död" (3)
- PFS och OS-kurvorna ger modell med tre olika "stadier":
  - ej progredierad, progredierad och död
  - dessa modellstadier beräknas **för båda behandlingarna som ingår i CEAn**



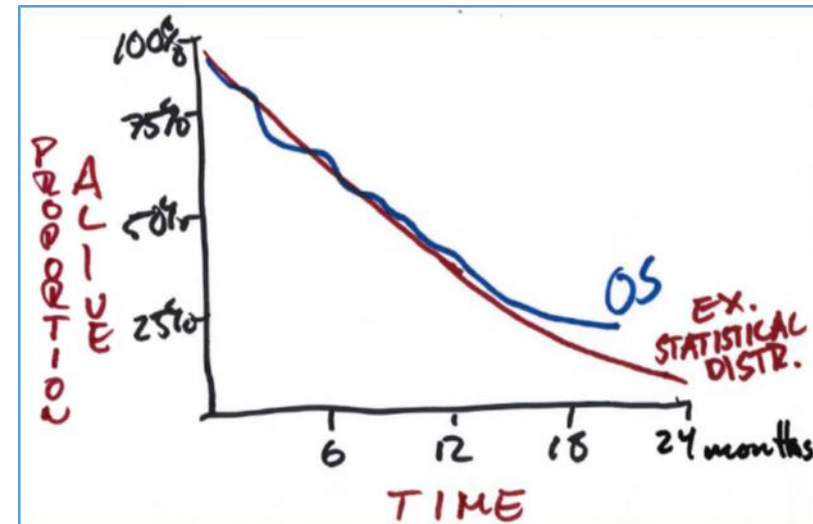
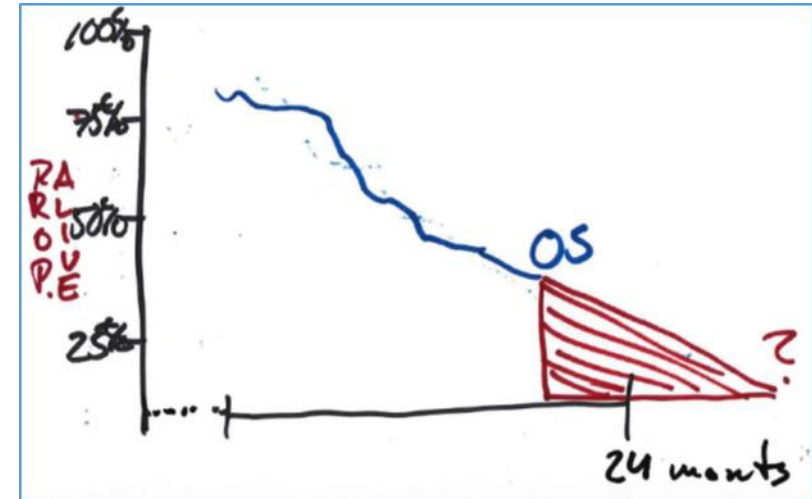


# Vanliga frågor ”FAQ”

- **Varför använder ni genomsnittsvärden och inte medianvärden?**
  - Medianvärdet gäller bara för en enda patient, eller möjligen två
  - Det är inte rimligt att göra hälsoekonomiska beräkningar för en enda patient, utan självklart vill vi se till genomsnittet
  - De flesta kliniska studier är designade för att finna en skillnad i just medianöverlevnad, vilket gör att genomsnittlig överlevnad inte rapporteras, utan måste beräknas
  - Överlevnad fördelas ofta med en ”skevhet åt höger”, vilket gör medianvärden mindre relevanta
- **Varför används just dessa modellstadier?**
  - Därför att detta är så nära sjukdomen vi kan komma i kliniska studier
  - Det finns inget bra sätt att till exempel beräkna överlevnadsvinst för ett specifikt sjukhus / vårdgivare innan behandlingen börjat användas
  - Ibland används flera stadier än de tre som beskrivits tidigare
- **Finns det andra sätt att beräkna modellens stadier?**
  - Ja, det gör det
    - matematiskt beräkna sannolikheten att befinna sig i något av modellens stadier vid en viss tidpunkt
    - sannolikhetsberäkningen kan utgöras av flera olika datakällor och är ofta komplex

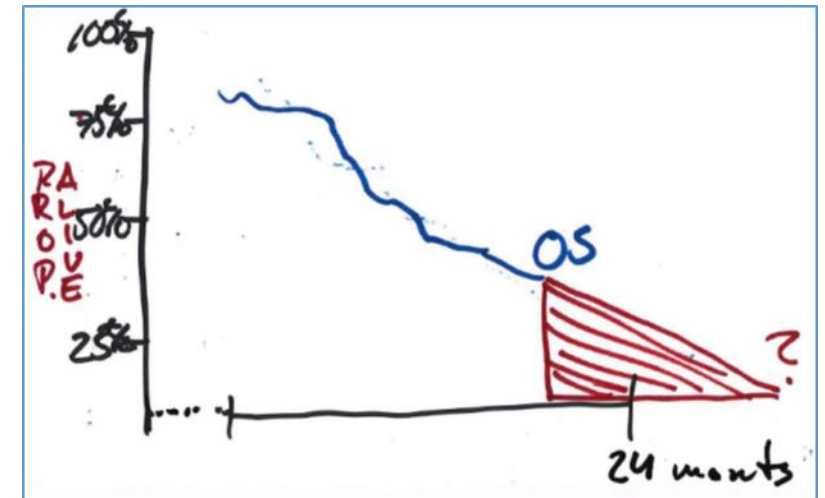
# När studien tar slut (1/2)

- Själva modellen uppkommer primärt av det faktum att en klinisk studie tar slut
  - Uppföljningstiden i en studie är begränsad
  - KM-kurvorna når inte "0" i slutet
- I en CEA vill man ofta modellera ett livstidsperspektiv
  - Tidshorisont på 10 till 20 år beroende på sjukdom
  - Ofta har man upp till 60 månaders uppföljning i en fas III-studie
  - *Att låta en viss studie styra tidshorisonten i modellen skulle skapa stora problem med jämförbarhet mellan olika CEAs*
- Efter uppföljningstidens slut finns det en viss sannolikhet att vara vid liv (OS), eller vara ej progredierad (PFS)
  - I en CEA vill vi att båda dessa kurvor ska komma så nära 0 som möjligt givet vald tidshorisont
  - Vi måste "extrapolera" bortom studiens slut
- Man tar den K-M-kurva man har och sedan anpassar man en statistisk fördelning till den kurvan
  - Den statistiska fördelningen kommer att ge tårtbiten i slutet av K-M-kurvan från studien



# När studien tar slut (2/2)

- **Det finns väldigt många olika sätt lägga till tårtbiten i slutet av en KM-kurva**
- **Det viktiga när man anpassar en statistisk fördelning till en KM-kurva är att det blir så korrekt som möjligt**
  - Risk att antingen under- eller överskatta överlevnadsvinsterna efter studiens slut
- **Det finns tre saker man utvärderar för att avgöra om en viss statistisk fördelning är bra nog:**
  - **Visuell kontroll:** Hur ser den statistiska fördelningen ut jämfört med Kaplan-Meier-kurvan?
  - **Statistisk kontroll:** Statistiska beräkningar används för att värdera och välja statistisk fördelning
  - **Klinisk relevans:** Är den statistiska fördelningen rimlig i förhållande till relevant klinisk information om sjukdomen och behandlingen, t.ex. registerdata och tidigare studier m.m.?



# Viktiga komponenter i modellen: jämförelse

I en CEA jämförs två behandlingar

Några vanliga aspekter när jämförelsebehandling väljs

1. Mest **kostnadseffektiva** behandling
  2. Mest **använda** behandling idag
  3. Mest **kostnadseffektiva** behandling som **används** idag
  4. Behandling som ingår i klinisk studie
- Ofta sammanfaller 3 och 4 – om så ej är fallet krävs ofta indirekta jämförelser
  - Företaget framför sin syn på relevanta jämförelser
  - **TLV väljer den jämförelse de vill använda** i samråd med kliniska experter

# Viktiga komponenter i modellen: Kostnader

- Modellstadierna används också för att beräkna kostnader
- Exempel: specifik kostnad för det ej progredierade modellstadiet
  - sjukhusvård, öppenvård, läkemedelsbehandling, omvårdnad etc.
  - denna kostnad multipliceras sedan med andelen patienter som befinner sig i det modellstadiet vid en viss tidpunkt
- Låt oss säga att kostnaden för det ej progredierade modellstadiet är 1 000 kr och att det efter 2 månader är 80 % som är ej progredierade. Då är kostnaden vid denna tidpunkt 800 kr
- Denna beräkning sker för varje tidpunkt från början fram till dess modellens tidshorisont tar slut och adderas därefter för att ge den **genomsnittliga** kostnaden för att vara i det ej progredierade modellstadiet
- Samma procedur upprepas för alla olika kostnader som innefattas i modellen
- De vanligaste kostnadsposterna i en CEA brukar vara - utan inbördes rangordning:
  - hälso- och sjukvård i det ej progredierade / progredierade stadierna
  - läkemedelsbehandling
  - biverkningar
- $\text{Kostnad} = \text{resursutnyttjande} \times \text{enhetspris}$
- När samtliga genomsnittliga inkrementella kostnader adderas och ställs mot genomsnittlig inkrementell överlevnadsvinst får vi *kostnad per vunnet levnadsår*



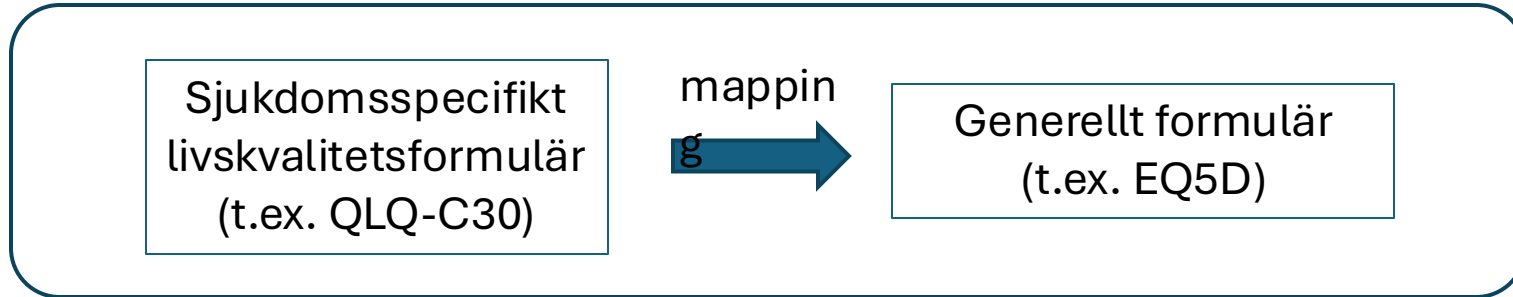
# Viktiga komponenter i modellen: Livskvalitet

- I cancerstudier samlar man ofta in livskvalitet i sjukdomsspecifika livskvalitetsformulär såsom SF-36 och EORTC QLQ-C30
  - Resultaten från dessa formulär ger oss inte direkt en nyttovärd
- Det finns också tre andra metoder/formulär som är generiska: Time Trade Off, Standard Gamble och EQ5D
  - Används någon av dessa metoder/formulär kan nyttovärdet härledas från patienter som har sjukdomen i fråga, eller från friska respondenter som får en sjukdom beskriven för sig
  - EQ5D inkluderas ofta i kliniska studier inom onkologi
  - Vad föredrar TLV?
- Ibland tar vi fram livskvalitet specifik för ett visst modellstadium, alltså en viss livskvalitet för tiden i det ej progredierade modellstadiet och en för det progredierade modellstadiet
- Ibland används olika livskvalitet för de behandlingar som jämförs, ibland samma
- Ibland används bara en livskvalitet för samtliga patienter under hela modellens tidshorisont

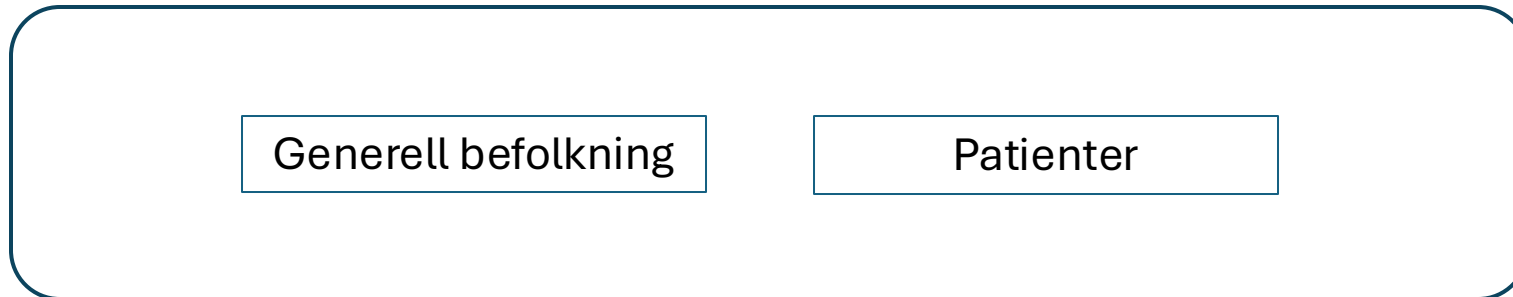


# Viktiga komponenter i modellen: Livskvalitet

## Livskvalitet



## Nyttovikter



## Nyttoviktad livskvalitet

- Ger **en** siffra för att kunna ingå i en CEA
- Används för beräkning av QALY

En patient har en nyttoiktad livskvalitet på 0,8 under tiden vederbörande befinner sig i det ej progredierade modellstadiet och 0,6 i det progredierade modellstadiet . Multipliceras med den genomsnittliga tiden i respektive modellstadie.

1 = full hälsa  
0 = död  
<0 = värre än död

# Viktiga komponenter i modellen: Biverkningar

- Biverkningar påverkar modellen på två sätt:
  - Dels påverkar de kostnaderna eftersom biverkningar kostar pengar
  - Dels påverkar de nyttovikten negativt eftersom biverkningar ofta innebär extra behandlingar och/eller sjukhusinläggningar

