

Rapport 2021/40 | For Legemiddelindustrien



Usikkerhet i helseøkonomiske analyser i møte med nye og innovative behandlingsmuligheter

Dag Morten Dalen og Stine Mari Godeseth

Dokumentdetaljer

Tittel	Helseøkonomiske analyser i møte med usikre og innovative behandlingsmuligheter
Rapportnummer	2021/40
Forfattere	Dag Morten Dalen og Stine Mari Godeseth
ISBN	978-82-8126-543-1
Prosjektleder	Dag Morten Dalen
Kvalitetssikrer	Steinar Strøm
Oppdragsgiver	Legemiddelindustrien
Dato for ferdigstilling	27. september 2021
Kilde forsidefoto	Pixabay.com
Nøkkelord	Samfunnsøkonomisk analyse, velferd

Om Vista Analyse

Vista Analyse AS er et samfunnsfaglig analyseselskap med hovedvekt på økonomisk utredning, evaluering, rådgivning og forskning. Vi utfører oppdrag med høy faglig kvalitet, uavhengighet og integritet. Våre sentrale temaområder er klima, energi, samferdsel, næringsutvikling, byutvikling og velferd. Vista Analyse er vinner av Evalueringsprisen 2018.

Våre medarbeidere har meget høy akademisk kompetanse og bred erfaring innenfor konsulentvirksomhet. Ved behov benytter vi et velutviklet nettverk med selskaper og ressurspersoner nasjonalt og internasjonalt. Selskapet er i sin helhet eiet av medarbeiderne.

Forord

På oppdrag av Legemiddelindustrien har vi analysert hvordan usikkerhet knyttet til metodevurderinger av nye og innovative behandlinger best bør håndteres. Våre analyser og anbefalinger er basert på samfunnsøkonomiske prinsipper og forståelse av hvilken rolle metodevurderingene bør ha som beslutningsstøtte for prioritering av knappe ressurser i helsetjenesten.

Under arbeidet har vi samarbeidet tett med styringsgruppen for prosjektet bestående av følgende personer:

Katrine Bryne, Legemiddelindustrien
Veronica G. Gran, Novartis
Karoline Knutsen, Legemiddelindustrien
Pål Suseg, Janssen
Jens Østby, Biogen

Gruppen har gitt viktige innspill under arbeidet, men står ikke ansvarlig for vurderinger og anbefalinger i denne rapporten. Vi har i tillegg fått gode innspill fra Anders Hansen i GSK og Fredrik Holmboe i Abbvie.

Vi har hatt dialog med fagpersoner i Statens legemiddelverk. De har delt svært nyttige synspunkter som har bidratt til økt forståelse av kompleksiteten i problemstillingene. Vista Analyse står imidlertid alene ansvarlig for hvordan synspunkter og innspill har påvirket rapporten.

Konsulentgruppen har bestått av Dag Morten Dalen og Stine Mari Godeseth. Dag Morten Dalen har vært prosjektleder. Steinar Strøm, professor i samfunnsøkonomi og partner i Vista Analyse, har vært kvalitetssikrer.

27. september 2021

Dag Morten Dalen

Professor i samfunnsøkonomi og partner i Vista Analyse
Vista Analyse AS

Innhold

Sammendrag og konklusjoner	7
1 Innledning.....	11
2 Usikkerhet i samfunnsøkonomiske analyser	13
2.1 Krav og føringer til usikkerhetsanalysen	13
2.2 Systematisk og usystematisk risiko	16
2.3 Særlig om store statlige investeringsprosjekter	17
2.4 Behandling av usikkerhet i andre sektorer	18
2.5 Oppsummering	20
3 Fra samfunnsøkonomiske til helseøkonomiske analyser.....	21
3.1 Helseøkonomiske analyser	21
3.2 Hva skiller metodevurderinger fra samfunnsøkonomiske analyser?	23
3.3 Oppsummering	26
4 Usikkerhetsanalyser av nye behandlingsmetoder	27
4.1 Økt usikkerhet	27
4.2 Legemiddelverkets retningslinjer for usikkerhetsanalyse	28
4.3 Formålet med usikkerhetsanalysene	29
4.4 Oppsummering	33
5 Fra usikkerhet til risiko	34
5.1 Helseisiko	34
5.2 Systematisk og usystematisk risiko i helsetjenesten	35
5.3 «Value of hope»	38
5.4 Oppsummering	39
6 Håndtering av usikkerhet i dagens metodevurderinger	41
6.1 Fravær av kontrollarm	41
6.2 Ekstrapolering	43
6.3 Engangsbehandling	46
6.4 Oppsummering	49
7 Kontrakter og avtaleformer.....	50
7.1 Eksempler på resultatbaserte avtaler	50
7.2 Forhandlinger	52
7.3 Hva kan resultatbaserte avtaler bidra med?	53
7.4 Oppsummering	55
8 Forslag til håndtering av usikkerhet i metodevurderingene	56
8.1 Basisalternativet i den helseøkonomiske analysen	57
8.2 Format for kvalitative analyse og presentasjon av usikkerhet	59
8.3 Ekspertpanel	61
8.4 Flexibilitet og avtaleform	61

8.5	Oppsummering	62
9	Referanser	63
	Vedlegg	67
A	Veiledere i andre sektorer	68
B	Oversikt over case	73
	Figurer	
Figur 2.1	Systematisk og usystematisk risiko på legemiddelområdet	17
Figur 2.2	Statens prosjektmodell	17
Figur 4.1	Årsaker til større usikkerhet ved vurdering av innovative behandlingsmetoder	28
Figur 7.1	Ulike framskrivninger av Kymriah	44
Figur A.1	Anslagsmetoden	69
Figur A.2	Endelig rangering	70
Figur A.3	Eksempel på S-kurve.....	70
Figur A.4	Eksempel på en usikkerhetsprofil fra Anslagsverktøyet	71
Figur A.5	Risikokart	72
	Tabeller	
Tabell 2.1	Behandling av usikkerhet i andre sektorer	19
Tabell 6.1	Vurderinger av Luxturna	48
Tabell 8.1	Oppsummering av tallfestede effekter og kvalitativ informasjon i metodevurderinger	60
Tabell B.1	Utvalgte case	73
Tabell B.2	Innsendte case	75
	Tekstrammer	
Tekstramme 2.1	Praksis for gjennomføring av usikkerhetsanalyser.....	18
Tekstramme 3.1:	Kriterier for prioriteringer i helsetjenesten	24
Tekstramme 5.1:	Mer enn forventet QALY – et eksempel	37
Tekstramme 5.2	Value of hope – rank-dependent utility	39

Sammendrag og konklusjoner

På oppdrag av Legemiddelindustrien har vi utredet hvordan usikkerhet best kan håndteres i de helseøkonomiske analysene som inngår i metodevurderingene. Problemstillingen aktualiseres av den medisinske utviklingen som muliggjør nye behandlingsmetoder for sjeldne og ofte alvorlige sykdommer. Dette er en ønsket utvikling, stimulert av lovgivning i Europa og USA. Samtidig utfordrer den både metodevurderingene og finansieringsformene siden usikkerheten knyttet til behandlingseffekt er stor og behandlingskostnadene ofte høye.

Vi har sett på et utvalg av metodevurderinger av innovative behandlinger. Selv om det er mange kilder til usikkerhet, finner vi det hensiktsmessig å skille mellom følgende hovedkilder:

1. Få pasienter, som gir et tynt **pasientgrunnlag** for gjennomføring av kliniske studier.
2. Fravær av **kontrollgrupper** i studiene, med behov for å finne støtte i andre datakilder (ofte omtalt som Real World Data).
3. **Ekstrapolering** av funn fra tidligere studier over fremtidige lengre perioder.

Siden utviklingen av nye behandlingsmetoder er ønsket, blir det desto viktigere å klargjøre prinsippene for hvordan stor usikkerhet best skal håndteres og kommuniseres i det som skal være beslutningsgrunnlaget for helseforetakene, eller politikerne dersom det er snakk om blåreseptvedtak.

En slik klargjøring bør ta utgangspunkt i veletablerte prinsipper i samfunnsøkonomiske analyser. I samfunnsøkonomiske analyser skal prissatte, men usikre størrelser, inngå med sine respektive forventningsverdier. Det gjelder både kostnader og nytte av prosjektet. I tillegg skal det foretas usikkerhetsanalyse av både prissatte- og ikke-prissatte virkninger. Slike analyser vil omfatte sensitivetsanalyser av forutsetninger som er kritiske for lønnsomheten og scenarioanalyser.

Helseøkonomiske analyser skiller seg fra samfunnsøkonomiske analyser innenfor andre sektorer på noen vesentlige punkter. Nyten av en ny behandlingsmetode inkluderer ikke samfunnsgevinster utover de mer direkte helserelaterte effektene for pasientene. I en samfunnsøkonomisk analyse skal slike tilleggseffekter medberegnes. I en helseøkonomisk analyse blir heller ikke helsegevinsten prissatt, men brukes for å rangere nye behandlingsmetoder etter kostnadseffektivitetskriteriet. Videre vil mange av tiltakene som underkastes samfunnsøkonomiske analyser ofte være irreversible, mens beslutninger om tilgang til nye behandlingsmetoder i stor grad er, eller kan gjøres, reversible.

Siden beslutningene om innføring av nye behandlingsmetoder tas under usikkerhet, vil oppdatert informasjon senere enten bekrefte at innføring var riktig eller vise at helsegevinsten er for lav i forhold til kostnaden. Motsatt, dersom beslutningen var at det ikke skulle gis tilgang til behandlingen, kan oppdatert informasjon enten bekrefte at det var en riktig beslutning, eller at behandlingen burde vært innført tidligere. Beregninger av verdien av ny informasjon er nyttige for å vurdere hvor mye ressurser som bør settes inn på å oppdatere informasjonen gjennom nye studier og analyser.

Hvis beslutninger som tas under usikkerhet er irreversible, kan det være fornuftig å utsette beslutningen i påvente av ny informasjon – selv om forventet nettogevinst på et gitt tidspunkt er positiv. Det er imidlertid av mindre relevans på legemiddelområdet. Den tilsynelatende irreversible beslutningen, som

skulle forsvare en slik utsettelse, er i stor grad en finansiell transaksjon. Selv om innovative behandlinger er kostbare, vil prisen på behandlingen ligge over den realøkonomiske kostnaden. Til forskjell fra irreversible investeringer i realkapital (bro, vei, sykehusbygg) eller naturinngrep, er finansielle beslutninger bare irreversible i kraft av den avtalen partene har inngått. En finansiell transaksjon kan lett reverseres dersom partene ønsker det. Nøkkelen til verdifull fleksibilitet ligger i kontraktene mellom helseforetakene og legemiddelfirmaene.

Vi ser flere grunner til at resultatbaserte avtaler kan spille en viktig rolle fremover. Slike avtaler kan sikre fleksibilitet i beslutningene, og gjennom det frikoble verdien av å innhente ytterligere informasjon fra beslutningen om tilgang. Kombinasjonen av at de aktuelle pasientgruppene ofte vil ha alvorlige diagnoser og at usikkerheten er stor, gjør dette til en svært viktig egenskap ved resultatbaserte avtaler som bør utnyttes fremover.

Selv om det er viktige forskjeller mellom helseøkonomiske og samfunnsøkonomiske analyser, bør de dele ambisjonen om å få frem forventet effekt av tiltaket, som på legemiddelområdet er forventet kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY). Legemiddelverkets anslag på kostnader per QALY underbygges i liten grad som forventede verdier. Dagens praksis i Legemiddelverket er at det utvikles flere alternative scenarier i tillegg til alternativet som Legemiddelverket selv holder frem som det fortrukne, men uten at disse rangeres basert på sannsynlighetsvekter.

Vi mener at metodevurderingene kan forbedres som beslutningsgrunnlag gjennom å klargjøre at Legemiddelverket så godt som mulig skal anslå forventet kostnad per QALY. Dersom dokumentasjonsgrunnlaget gjør det vanskelig, vil en mer skjønnsmessig fastsettelse av et basisalternativ (eller «midtpunkt») være å foretrekke. Kompetansen til de som gjennomfører metodevurderingene, med input fra legemiddelfirmaer, kliniske eksperter, pasienterfaringer, registerdata og kliniske studier, kan på ulike måter være med å forme et basisalternativ.

I Legemiddelverkets metodevurderinger er det ikke opplagt at det foretrukne alternativet skal tolkes som et slikt basisalternativ eller forventningsverdi, eller om det legges til grunn et forsiktighetsprinsipp som gir et mer konservativt anslag. Vi mener at siktemålet skal være å etablere et nøytralt estimat på kostnadene per QALY. Det skal verken være pessimistisk eller optimistisk, det skal være det beste anslaget på forventet kostnad per QALY.

Basisalternativet, eller forventet verdi, bør ikke stå alene, men støttes av to alternative scenarier. Det ene bør representere et mer pessimistisk anslag og det andre et mer optimistisk anslag. En viktig føring er at også disse alternativene skal kunne anses å være rimelig sannsynlige. Det er lite informasjon i scenarier som de fleste vil anse for å være for ekstreme, og dermed svært lite sannsynlige. En slik praksis, med realistiske alternative scenarier, vil både gi bedre beslutningsstøtte og samtidig understøtte basisalternativet.

Vi skisserer en ny ramme for kommunikasjon av usikkerhet i de helseøkonomiske analysene, som skiller mellom usikkerhet i tallfestede størrelser og mer kvalitativ informasjon knyttet til klinisk effektivitet. Forslaget videreutvikler det som allerede er en styrke ved Legemiddelverkets rapporter. Rapportene har en gjenkjennelig struktur som gjør det lettere å orientere seg, og ikke minst sammenligne vurderingene fra metode til metode. Vår vurdering er imidlertid at den samme strukturen ikke i samme grad er ivare tatt i måten sentral usikkerhet kommuniseres på. Legemiddelverket har ofte grundige og tekniske diskusjoner av hvordan analysegrunnlaget skal tolkes, men en «oversettelse» av dette til standardiserte

rapporter, som oppsummerer de sentrale faktorene, vil være verdifullt. Det gir bedre beslutningsstøtte til beslutningstakerne, blant annet ved å lette erfaringsoverføring fra metode til metode, og muligheten for konsistens i helseforetakenes vurderinger av usikkerhet og risiko etter hvert som antall nye innovative behandlingsmetoder øker.

For nye metoder med stor usikkerhet vil klinisk ekspertise ha stor verdi i arbeidet med å utvikle basialternativ, med øvre og nede anslag. Her må det imidlertid trås varsomt. Tilfeldig bruk av ekspertise i kan gi feilvurderinger. Basert på forskning om ulike former for skjevhet («bias») i kvalitative ekspertuttalelser, forslår vi at bruken av eksperter skjer i tråd med etablerte protokoller som sikrer en bedre informasjonsverdi av ekspertrådene.

1 Innledning

Legemiddelområdet er preget av sterk dynamikk, med omfattende FoU-innsats for å utvikle legemidler som forbedrer behandlingsmulighetene. Mens utviklingen tidligere, og da særlig på 1990-tallet, har blitt omtalt som «blockbuster»-epoken, med utvikling av legemidler som raskt kunne få store salgsvolum, rettes oppmerksomheten nå i større grad mot utvikling av legemidler som kan ha stor effekt for mer avgrensede pasientgrupper. Målgruppen er ofte pasientgrupper med alvorlige diagnoser uten gode eksisterende behandlingsmuligheter.

Dette er en ønsket utvikling, som dels er stimulert av lovgivning i Europa og USA som belønner utvikling av legemidler for behandling av pasienter med sjeldne sykdommer. Samtidig utfordrer den både metodevurderingene og finansieringsformene siden usikkerheten knyttet til behandlingseffekten er stor og behandlingstkostnadene ofte vil være høye.

Nærmest i sin natur vil det måtte være stor effektusikkerhet i helsegevinstene når innovative legemidler tas i bruk. Pasientgrunnlaget for kliniske studier er mindre, effektene som forventes kan være langvarige og utfordrende å måle i forkant av godkjenning. Siden pasientene er få og har alvorlige diagnoser, vil dessuten randomiserte studier med kontrollgrupper, i den grad slike er mulige, anses som uetiske.

Industrien og myndighetene i mange land er i økende grad opptatt av hvilke konsekvenser denne utviklingen har for markedsadgang, kontrakter og finansieringsbeslutninger. Den sentrale problemstillingen i denne rapporten er hvordan usikkerheten best bør håndteres i de helseøkonomiske analysene.¹ Vi drøfter først og fremst hvordan usikkerheten bør analyseres og presenteres for å gi et best mulig beslutningsgrunnlag når regionale helseforetak skal ta stilling til behandlingstilbudet.

Selv om vi ikke vurderer selve finansieringsbeslutningene, ser vi også på valg av avtaleform mellom helseforetak og legemiddelfirma. Kontraktene, og da særlig bruk av ulike former for resultatbaserte avtaler, kan ha direkte innvirkning på hvordan usikkerheten påvirker de helseøkonomiske vurderingene.

Vår oppgave er ikke å vurdere hvordan nye behandlingsformer faktisk skal budsjettmessig prioriteres. Uavhengig av budsjettens størrelse og hvordan helseforetakene velger å prioritere ressursbruken, bør imidlertid metodevurderingene kommunisere et så godt faglig grunnlag som mulig til helseforetakene. Hvilke konsekvenser helseøkonomiske analyser har for forhandlingsutfallet mellom helseforetakene og legemiddelfirmaene faller utenfor rammen av denne rapporten. Metodevurderingene bør imidlertid være faglig funderte og partsnøytrale, uten å blande inn forhandlingsstrategiske vurderinger. Det oppfatter vi også er intensjonen i dagens organisering, der Legemiddelverket har det faglige ansvaret for metodevurderingene, mens Sykehusinnkjøp forhandler med firmaene på vegne av de regionale helseforetakene.

Usikkerhet i legemiddeløkonomiske analyser er langt fra en ny problemstilling. Usikkerhetsanalyser inngår som en obligatorisk del av metodevurderingen, og metodene er stadig i utvikling gjennom praksis og helseøkonomisk forskning. I denne rapporten går vi ikke inn på hele dette store feltet, men avgrenser

¹ Statens legemiddelverk gjør hurtige og forenklete metodevurderinger av legemidler. En hurtig metodevurdering er en kunnskapsoppsummering med fokus på effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet. Ved hurtig metodevurdering er det fortrinnsvis produsenten/leverandøren som sender inn dokumentasjon og utarbeider nødvendige analyser.

oss til de sentrale utfordringer knyttet til stor usikkerhet, og hvordan denne påvirker vurderingene av kostnadseffektivitet.

Rapporten har følgende struktur:

- Kapittel 2 beskriver hvordan usikkerhet skal håndteres i samfunnsøkonomiske analyser, og gir noen eksempler på dette fra andre sektorer enn legemiddelområdet.
- Kapittel 3 beskriver formålet med helseøkonomiske analyser av nye behandlingsmetoder, og forklarer hvordan disse på viktige områder skiller seg fra samfunnsøkonomiske analyser, slik de gjennomføres i andre sektorer.
- Kapittel 4 redegjør kort for retningslinjene for usikkerhetsanalyser i metodevurderingene og forklarer deretter formålet med usikkerhetsanalyser på legemiddelområdet, slik det kan begrunnes i økonomisk teori.
- Kapittel 5 forklarer nærmere på hvilken måte usikkerhet skaper beslutningsrelevant risiko for staten og helseforetakene. Her forklares hvordan risiko- og tapsaversjon påvirker verdien av nye behandlinger og dermed bruken av kostnadseffektivitetskriteriet.
- Kapittel 6 omtaler noen eksempler på metodevurderinger som vi mener godt illustrerer de sentrale kildene til stor usikkerhet. Her vektlegger vi å få frem eksempler på sentrale forutsetninger i Legemiddelverkets og legemiddelfirmaets vurderinger av informasjonsgrunnlaget, og hvilken betydning ulike forutsetninger har for anslåtte kostnader per kvalitetsjusterte leveår (QALY), men uten å ta stilling til hvilke forutsetninger som er riktige.
- Kapittel 7 diskuterer på hvilken måte resultatbaserte avtaler mellom helseforetakene og legemiddelfirmaene kan forbedre forhandlingsutfallene når det forhandles om innføring av nye terapier med stor usikkerhet.
- Kapittel 8 avrunder rapporten med anbefalinger for usikkerhetsanalyser, presentasjonen av disse i metodevurderingsrapportene og bruk av nye kontraktsformer.

2 Usikkerhet i samfunnsøkonomiske analyser

En samfunnsøkonomisk analyse skal gi politikere og andre beslutningstakere i offentlig sektor informasjon om effektene av tiltak og investeringer. Samfunnets knappe ressurser nødvendiggjør prioriteringer, og slike analyser skal gi beslutningsstøtte for slike prioriteringer. Det innebærer blant annet at analysene skal få frem samfunnets verdi av et tiltak, både prissatte, som lar seg tallfeste (dog med usikkerhet) og ikke-prissatte effekter, og hva disse tiltakene koster samfunnet. Kostnadene som skal avdekkes, skal reflektere verdiene av andre aktiviteter som det aktuelle tiltaket vil fortrenge – omtalt som alternativkostnader.

Samfunnsøkonomiske analyser kan ikke reduseres til «regnestykker» med bare prissatte effekter. Ambisjonen skal være å belyse, både gjennom prissetting og kvalitative vurderinger, alle relevante samfunnsøkonomiske effekter av tiltaket.

Analysene skal ikke bare hjelpe beslutningstakere til å si ja eller nei til et tiltak. Et svært viktig formål med samfunnsøkonomiske analyser er å identifisere det tiltaket som best kan løse et spesifikt samfunnsproblem.

Mange av tiltakene og investeringene i offentlig sektor har lang levetid, og både anslag på nytteeffekter og kostnader vil ofte være usikre. I samfunnsøkonomiske analyser må en derfor ta stilling til hvordan denne usikkerheten skal håndteres. I dette kapitlet presenterer vi krav og anbefalinger til håndtering av usikkerhet i samfunnsøkonomiske analyser av statlige tiltak, slik disse fremkommer i faglig funderte retningslinjer og veiledere.

2.1 Krav og føringer til usikkerhetsanalysen

Det er praksis i samfunnsøkonomiske analyser at det gjennomføres en usikkerhetsanalyse av prosjektene. En usikkerhetsanalyse er en beskrivelse av usikkerhetene som finnes i et prosjekt. Usikkerhetsanalysen har en viktig rolle i å frembringe informasjon som kan bidra til mer forventningsrette estimater for nytte- og kostnadsvirkninger. I tillegg kan usikkerhetsanalysen belyse verdien av å utsette beslutningen om oppstart i påvente av mer informasjon, samt andre typer realopsjoner.² I det følgende vil vi gå gjennom prinsippene for håndtering av usikkerhet i samfunnsøkonomiske analyser slik de fremgår av Finansdepartementets retningslinjer (Finansdepartementet, 2021) og DFØs veileder i samfunnsøkonomiske analyser (DFØ, 2018).

Rundskriv R-109/21 (Finansdepartementet, 2021) fastsetter prinsipper og krav som skal følges ved gjennomføringen av samfunnsøkonomiske analyser og andre økonomiske utredninger av statlige tiltak.³ Om

² En realopsjon er en mulighet til å gjennomføre en investering/tiltak i fremtiden. Vi sier at opsjonen innløses dersom investeringen faktisk foretas og den er irreversibel.

³ Rundskrivet trer i kraft fra 1. januar 2022, men omtalen av usikkerhet er uendret fra gjeldende versjon av rundskrivet (R-109/14).

behandlingen av usikkerhet sier rundskrivet blant annet at «Virkningene av et tiltak er normalt usikre. Kalkulasjonsprisene som inngår i analysen kan i tillegg ha ulik kvalitet. Usikkerheten om forutsetningene som er lagt til grunn bør belyses. Det forutsettes at den samfunnsøkonomiske analysen bygger på forventningsrette estimater. Analyser av usikkerhet må derfor vurdere variasjon både over og under de forutsetningene som er lagt til grunn. Følsomhetsanalyser kan benyttes for å belyse betydningen av ulike utfall.» og «Det skal gis en særskilt vurdering av hvilke virkninger som er irreversible, og om eventuelle irreversible virkninger påvirker vurderingene av samfunnsøkonomisk lønnsomhet.» (Finansdepartementet, 2021, s. 7).

Direktoratet for forvaltning og økonomistyring har utarbeidet en sektorovergripende veileder i samfunnsøkonomiske analyser (DFØ, 2018), som gir anbefalinger om hvordan samfunnsøkonomiske analyser bør gjennomføres i samsvar med kravene som stilles i Finansdepartementets rundskriv. Videre baserer veilederen seg på anbefalinger i NOU 2012: 16 Samfunnsøkonomiske analyser.

Veilederen angir også at det skal beregnes forventningsverdier dersom det er knyttet usikkerhet til verdien av fremtidige tallfestede størrelser og verdsatte virkninger. Dersom analysen ikke bygger på forventningsrette verdier, vil man systematisk over- eller underestimere verdien av virkningene i analysen.

Veilederen anbefaler at de usikre faktorene ideelt sett bør beskrives med en kontinuerlig sannsynlighetsfordeling, men at det i praksis ofte er tilstrekkelig å anslå et begrenset antall punktsannsynligheter. I praksis må man i flere tilfeller bruke faglig skjønn for å vurdere mulige utfall og tilhørende sannsynligheter.

I henhold til veilederen skal det også gjennomføres en usikkerhetsanalyse for å undersøke hvor følsom eller robust lønnsomheten i de analyserte tiltakene er for endringer i forutsetningene. Veilederen deler usikkerhetsanalysen inn i tre deler:

1. Beskrivelse og rangering av relevante usikkerhetsfaktorer, gjennom en skjønnsmessig klassifisering av de usikre faktorene etter kriteriene sannsynlighet for avvik fra forventningsverdien og utslag på tiltakets samfunnsøkonomiske lønnsomhet.
2. Anslag av effekten på tiltakets lønnsomhet, for eksempel ved kvalitative vurderinger (f.eks. pluss-minusmetoden) av ikke-prissatte virkninger og følsomhetsanalyse, eller mer avanserte metoder, av prissatte virkninger. For de prissatte virkningene gis en beskrivelse av hvordan følsomhetsanalyser, scenarioanalyser og/eller simuleringer, herunder Monte Carlo-simuleringer, kan brukes for å belyse usikkerheten.
3. Vurdering av hvordan usikkerheten skal håndteres, herunder verdien av fleksibilitet/realopsjoner.

Veilederen gir konkrete anbefalinger om hvordan de ulike trinnene praktisk kan gjennomføres. Under vil vi gå særlig gjennom veilederens anbefaling om håndtering av fleksibilitet/realopsjoner.

Fleksibilitet og realopsjoner

Mange typer prosjekter og tiltak har irreversible virkninger, for eksempel investeringer i bygninger og transportløsninger, uttak av ikke-fornybare ressurser og andre typer miljøinngrep med irreversible konsekvenser. Veilederen trekker også frem at noen offentlige tiltak, som nye helsetilbud til befolkningen, er ikke irreversible i streng forstand, men kan være krevende å trekke tilbake dersom man får informa-

sjon som tilsier at nytten er mindre eller kostnadene høyere enn det som er lagt til grunn ved beregningen av forventningsverdien. I prosjekter med realopsjoner eller fleksibilitet har man muligheten til å gjøre justeringer underveis i prosjektet. Hvis man har en opsjon (valgmulighet) til å foreta justeringene, for eksempel av oppstart, tidspunkt for iverksettelse, produksjonskapasitet, endrede priser/kostnader eller lignende, kan det øke lønnsomheten i et prosjekt. (DFØ, 2018)

Finansdepartementets retningslinjer (2021) bruker ikke begrepet realopsjoner, men sier at man skal beskrive reversible og irreversible virkninger, og hvordan irreversible virkninger påvirker samfunnsøkonomisk lønnsomhet. Både NOU 2012: 16 og DFØ (2018) gir lignende anbefalinger (Vista Analyse, 2020).

DFØ (2018) trekker særlig frem muligheten for å utsette beslutning om oppstart. For en del tiltak med irreversible virkninger og stor grad av usikkerhet, kan det være en økonomisk verdi i å utsette beslutningen (eller å vente med å iverksette den). Denne verdien kalles en realopsjonsverdi. I henhold til NOU 2012:16 er denne lik forventet verdi av muligheten til å omgjøre beslutningen dersom oppdatert informasjon. Dersom en investering fører til irreversible virkninger, er ikke en positiv netto nåverdi tilstrekkelig for å ta en beslutning om oppstart nå. For at det skal være lønnsomt å ikke vente, må nåverdien av netto nytte ved gjennomføring nå være større enn opsjonsverdien ved å vente (NOU 2012: 16).

Verdien av å utsette beslutningen i påvente av ny informasjon er knyttet til at tiltaket er irreversibelt. Ny informasjon har verdi også for reversible tiltak, siden beslutningen da kan reverseres eller justeres i tråd med oppdatert informasjon. I en slik situasjon er imidlertid ikke verdien av ny informasjon et argument for å utsette en beslutning med positiv forventet netto nåverdi, men mer et argument for å bruke ressurser på å fremskaffe ny informasjon.

I tillegg nevner DFØ (2018) opsjoner knyttet til gradvis eller trinnvis innføring av et tiltak, å variere produksjonen eller produksjonsmetodene og om å avslutte et tiltak for å gå tilbake til utgangspunktet dersom en løsning ikke fungerer eller er uønsket på andre måter.

DFØ (2018) oppstiller følgende betingelser for når det kan være relevant å vurdere realopsjoner:

- Det er betydelig risiko for at man velger feil løsning på nåværende tidspunkt.
- Det er sannsynlig at man senere får ny informasjon som gir god støtte i beslutningsprosessen.
- Det er handlingsrom når man på et senere tidspunkt skal ta en ny beslutning om tiltak.
- Det er betydelige kostnader forbundet med å komme tilbake til utgangspunktet, det vil si å reversere en investering.

Gjeldende retningslinjer og veiledere anbefaler ikke noen konkret metode for å beregne realopsjoner. Det er dermed i praksis stor frihet for analytikerne med hensyn til hvordan de skal beskrive og vekte opsjonene. DFØ (2018) angir at beregning av realopsjoner kan være ressurskrevende og komplisert, og at tenkemåten som realopsjoner innebærer og det at opsjonsmomentet tas inn i vurderingen av tiltak, er imidlertid ofte vel så viktig som en presis verdsetting av opsjonen.

2.2 Systematisk og usystematisk risiko

Usikkerhet kan deles inn systematisk og usystematisk risiko.⁴ Systematisk risiko reflekterer hvor følsomt et tiltak er for endringer i den generelle økonomiske situasjonen (DFØ, 2018), med andre ord hvordan generelle svingninger i økonomien påvirker prosjektets nytte og kostnader. For eksempel vil både nytte- og kostnadssiden av et veiprojekt være følsomt for konjunkturutviklingen. Trafikketterspørselen, som påvirker nyttesiden, vil være høy i perioder der det går godt i økonomien. Det samme gjelder for lønnskostnadene. Et annet eksempel er et FoU- prosjekt for økt utvinning av et gammelt oljefelt. Avkastningen er usikker, men vil være ekstra stor dersom det går godt med norsk økonomi, som påvirkes av oljeprisen.

Systematisk risiko kan ikke diversifiseres bort, ved at den virker i samme retning på mange prosjekter i en portefølje. Systematisk usikkerhet bør dermed tas hensyn til i den samfunnsøkonomiske analysen. Dette kan gjøres ved en risikojustering av kalkulasjonsrenten.⁵ For samfunnsøkonomiske analyser i Norge sier Finansdepartementets retningslinjer (Finansdepartementet, 2021) at kalkulasjonsrenten normalt bør settes til 4 prosent i de første 40 årene etter at tiltaket planlegges innført. 1,5 prosentpoeng av dette utgjør en komponent som ivaretar systematisk risiko. Økende usikkerhet om alternativavkastningen er hensyntatt gjennom en reduksjon i kalkulasjonsrenten etter 40 år, til 3 prosent i årene 40–75 og 2 prosent etter 75 år. Alternativt til risikopåslag i renten kan en beregne de sikkerhetsekivalente verdiene av de ulike nytte- og kostnadsverdiene på ulike tidspunkter og benytte den risikofrie renten til diskontering, som forklart blant annet i Vista Analyse (2012).

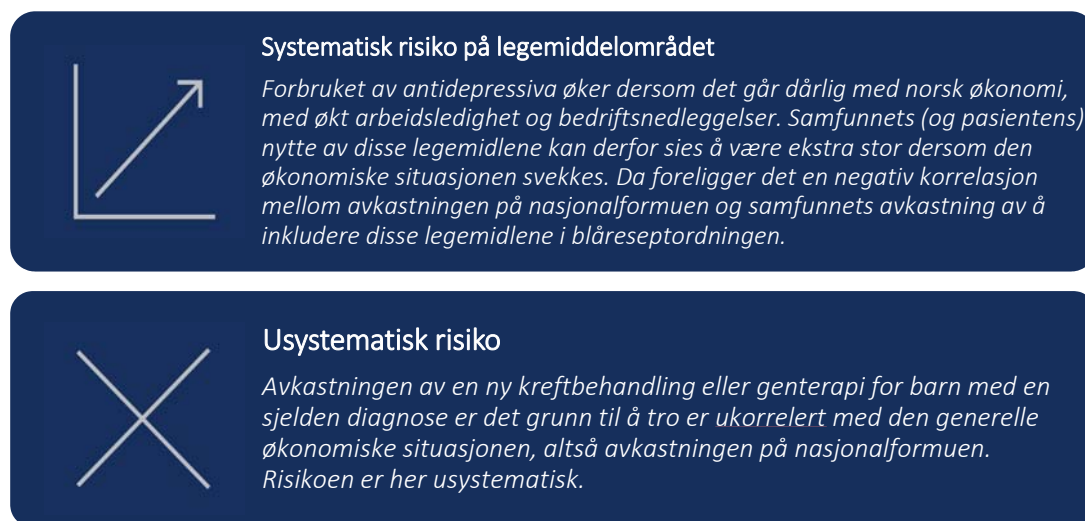
Usystematisk risiko er risiko som er spesifikt for det enkelte prosjekt eller tiltak. I den store mengden av nåværende og tidligere prosjekter som utgjør nasjonalformuen vil utfallet av denne typen usikkerhet jevne seg ut: med andre ord kan den usystematiske risikoen diversifiseres bort, og påvirker dermed ikke avkastningskravet til et tiltak (NOU 2012: 16). Fra samfunnets synspunkt er den usystematiske risikoen irrelevant i valget mellom prosjekter eller prosjektalternativer. I porteføljen av prosjekter for samfunnet som helhet vil noen prosjekter få høyere kostnader (eller lavere nytte) enn anslått, mens andre får lavere kostnader (eller høyere nytte).

Selv om usystematisk risiko ikke påfører staten noen kostnad, er det likevel relevant å synliggjøre og belyse denne typen risiko i en samfunnsøkonomisk analyse. Tiltak og valg som reduserer den usystematiske risikoen kan gi en gevinst både på samfunns- og prosjektnivå, ved å påvirke selve beslutningene (Wangness, Rødseth, & Minken, 2015).

⁴ I rapporten bruker vi begrepene usikkerhet og risiko. Som faguttrykk er de ikke synonyme. «Usikkerhet» sikter til hvor stort utfallsrom det er for en usikker variabel – dvs. hvordan sannsynlighetene fordeler seg på ulike utfall for en usikker variabel. Stor varians innebærer stor usikkerhet. Begrepet «risiko» tar i tillegg inn over seg hvilke konsekvenser ulike utfall av en usikker størrelse har for måloppnåelse for beslutningstaker. Dermed er det fullt mulig å ha en situasjon med stor usikkerhet, men relativt lav risiko for beslutningstaker.

⁵ Kalkulasjonsrenten er den samfunnsøkonomiske alternativkostnaden ved å binde kapital til et tiltak og reflekterer kapitalens avkastning i beste alternative anvendelse. Kalkulasjonsrenten bør i prinsippet inneholde en risikofri realrente og et påslag som blant annet skal gjenspeile tiltakets systematiske risiko (DFØ, 2018, s. 62)

Figur 2.1 Systematisk og usystematisk risiko på legemiddelområdet



2.3 Særlig om store statlige investeringsprosjekter

Store statlige investeringsprosjekter⁶ skal følge kravene i statens prosjektmodell, jf. Figur 2.2. Modellen innebærer ekstern kvalitetssikring ved to kontrollpunkter: Etter konseptfasen skal det gjennomføres ekstern kvalitetssikring (KS1) av konseptvalgutredningen (KVU). Før investeringsbeslutningen legges frem for Stortinget gjennomføres ekstern kvalitetssikring (KS2) av investeringsbeslutning og kostnadsramme (Finansdepartementet, 2019a).

Figur 2.2 Statens prosjektmodell



Kilde: Finansdepartementet (2019a)

Både ved KS1 og KS2 gjennomføres en usikkerhetsanalyse av investeringskostnaden. Det kan også gjennomføres supplerende usikkerhetsanalyser av henholdsvis tid og kvalitet (nytte) dersom dette er relevant for prosjektet. Usikkerhetsanalysen danner grunnlaget for tilrådingen om kostnadsramme (P85) og styringsramme (P50). For KS2 skal kvalitetssikrer utarbeide en samlet oversikt over prosjektets usikkerhetsbilde. Dette omfatter prosjektinterne og påvirkbare faktorer, eksternt gitt usikkerhet og usikkerhet som ikke er påvirkbar. Det fremgår at usikkerheten skal kvantifiseres i numeriske størrelser. Videre skal kvalitetssikrer utføre en uavhengig analyse av prosjektets usikkerhet basert på egen metodikk og

⁶ Dette omfatter prosjekter med anslått samlet kostnadsramme over 1 milliard kroner (over 300 millioner kroner for digitaliseringsprosjekter), men modellen kan også anvendes på mindre prosjekter.

verktøy. Usikkerhetsanalysen ved KS1 følger samme mønster som ved KS2, men tilpasset det presisjonsnivået som kan forventes i konseptfasen (Finansdepartementet, 2019b).

Tekstramme 2.1 Praksis for gjennomføring av usikkerhetsanalyser

Ovennevnte rundskriv fra Finansdepartementet og veileder fra DFØ gir krav og anbefalinger til usikkerhetsanalysen, men er i liten grad eksplisitte på hvordan usikkerhetsanalysen skal gjennomføres i praksis. Vista Analyse (2020) har gjort en gjennomgang av praksis for usikkerhetsanalyser i statens prosjektmodell. Oppsummert finner studien at:

- Det er standard praksis i både konseptvalgutredninger (KVU) og ekstern kvalitetssikring (KS1) å gjennomføre en usikkerhetsanalyse av konseptenes investeringskostnader, som innebærer at det er brukt et verktøy som gjør det mulig å estimere simultane sannsynlighetsfordelinger for investeringskostnader basert på usikkerhet på elementnivå (enkeltelementer og grupper av elementer). Sannsynlighetsfordelingene presenteres ofte i form av såkalte S-kurver, som viser den kumulative sannsynligheten for investeringskostnaden.
- De ulike kvalitetssikringsmiljøene bruker egne, og ulike verktøy til å gjennomføre usikkerhetsanalyser, med hver sine forutsetninger.
- Forutsetninger for usikkerhetsanalysen er i mange tilfeller svært knapt beskrevet.
- I tillegg til usikkerhetsanalyse er det vanlig å gjennomføre sensitivitetsanalyse av sentrale nytte- og kostnadselementer. Volden (2019) fant i en studie at 60 prosent av samfunnsøkonomiske analyser inkluderer følsomhetsanalyser. Analysene er mer opptatt av risiko for kapital-kostnader enn risiko for nytte.
- Både KVU-er og KS1-er inkluderer realopsjoner og verdien av fleksibilitet i sine analyser.

Omtalen av realopsjoner er nesten alltid verbal. Med andre ord blir ikke opsjoner prissatt.

2.4 Behandling av usikkerhet i andre sektorer

I dette delkapitlet vil vi beskrive hvordan usikkerhet behandles innenfor andre sektorer enn legemidler/helsesektoren i samfunnsøkonomiske lønnsomhetsanalyser. Formålet er å vise hvordan usikkerhet håndteres og presenteres i samfunnsøkonomiske analyser.

Flere sektorer har egne veiledere for gjennomføring av usikkerhetsanalyser. Disse følger i stor grad krav og anbefalinger fra Finansdepartementet og DFØ. Tabell 2.1 under oppsummerer anbefalingene i veilederne til Statens vegvesen, Jernbanedirektoratet, Forsvarsdepartementet og Olje- og energidepartementet. Utdypende omtale av de fire sektorveilederne gis i vedlegg A.

Tabell 2.1 Behandling av usikkerhet i andre sektorer

Sektor	Prissatte virkninger	Ikke-prissatte virkninger	Betydning av usikkerhet for anbefaling
Statens vegvesen (2018 og 2021)	<p>Prissatte virkninger (både nytte og kostnader) verdsettes med forventningsverdier.</p> <p>Anbefaler følsomhetsanalyser av et fåtall faktorer og svært usikre effekter.</p> <p>Estimering av investeringskostnad, der P50 og P85 beregnes gjennom en formell usikkerhetsanalyse.⁷</p>	<p>Beslutningsrelevant usikkerhet skal synliggjøres, spesielt dersom dette kan ha betydning for rangering mellom alternativene. Utreder skal redegjøre for hva usikkerheten består av og hva som legges til grunn for vurderingene.</p>	<p>Det skal vurderes om usikkerhet i analysene kan tilsi endret rangering sammenlignet med rangering basert på forventningsverdier.</p>
Jernbanedirektoratet (2018)	<p>Prissatte virkninger skal verdsettes med forventningsverdier.</p> <p>Anbefaler usikkerhetsanalyse i tråd med DFØ (2018), herunder følsomhetsanalyser for forutsetninger som er kritisk for lønnsomhet, med beregning av «realistisk verste utfall»- alternativ.</p>	<p>Veilederen angir at det skal gjennomføres en usikkerhetsanalyse i tråd med DFØ (2018) også for ikke-prissatte virkninger. Det angis ikke en konkret metodikk i veilederen.</p>	<p>Rangeringen er basert på prissatte og ikke-prissatte virkninger, evt. fysiske størrelser. Det vurderes usikkerhet rundt de mest aktuelle parameterne og endring i disse.</p>
Forsvarsdepartementet (2015) –	<p>Gjennomfører primært kostnadsvirkningsanalyse.</p> <p>Prissatte virkninger skal verdsettes med forventningsverdier.</p> <p>Alle alternativene skal ha en kvantifisert usikkerhetsanalyse i tråd med DFØ (2018). Anbefaler følsomhets- og scenarioanalyser.</p> <p>Kvalitativ vurdering av usikkerheter og forutsetninger.</p>	<p>Presentere sannsynlige intervaller for ikke-prissatte virkninger som er tallfestet i fysiske størrelser.</p> <p>Kvalitativ vurdering av andre kritiske ikke-prissatte virkninger.</p>	<p>Det angis at den samlede vurderingen skal ta inn over seg faktorer som usikkerhet og realopsjoner.</p>

⁷ P50 og P85 er kostnadsestimatene som med henholdsvis 50 og 80 pst. ikke vil overskrides.

Sektor	Prissatte virkninger	Ikke-prissatte virkninger	Betydning av usikkerhet for anbefaling
Olje- og energidepartementet (2018) – petroleumssektoren	Prissatte virkninger skal verdsettes med forventningsverdier. Anbefaler usikkerhetsanalyse i tråd med DFØ (2018). Det anbefales særlig usikkerhetsanalyse av prisforutsetninger, årsakssammenhenger og fremtidige hendelser. Anbefaler følsomhetsanalyser samt break-evenanalyser. Det skal vurderes om føre-var-prinsippet er aktuelt.	Presentere sannsynlige intervaller for ikke-prissatte virkninger som er tallfestet i fysiske størrelser. Kvalitativ vurdering av andre kritiske ikke-prissatte virkninger.	Det angis at usikkerhet inngår i den samlede vurderingen av tiltaket (sammen med prissatte- og ikke-prissatte virkninger).

2.5 Oppsummering

Veilederne for samfunnsøkonomiske analyser i andre sektorer (jf. Tabell 2.1) støtter seg i stor grad på anbefalinger fra DFØ (2018) og retningslinjer fra Finansdepartementet (2021). Veilederne anbefaler at det brukes forventningsverdier for å verdsette prissatte nytte- og kostnadsvirkninger, og at det gjøres en usikkerhetsanalyse både av prissatte- og ikke-prissatte virkninger i tråd med DFØs veileder (2018). Dette omfatter følsomhetsanalyser av forutsetninger som er kritiske for lønnsomheten og scenarioanalyser. For store prosjekter som omfattes av ordningen med ekstern kvalitetssikring gjøres også en formell usikkerhetsanalyse av investeringskostnaden som etablerer en forventningsverdi og usikkerhetspåslag (f.eks. P85). Denne typen estimeringsmetodikk legges også til grunn for mindre prosjekter, herunder Statens vegvesen. Flere av veilederne angir at det skal vurderes om usikkerhet kan tilsi endret rangering sammenlignet med rangering basert på forventningsverdier. I neste kapittel går vi nærmere inn på formålet med usikkerhetsanalysene i metodevurderinger og hva som skiller metodevurderinger fra samfunnsøkonomiske analyser.

3 Fra samfunnsøkonomiske til helseøkonomiske analyser

I dette kapitlet forklarer vi hvordan de helseøkonomiske analysene skiller seg fra samfunnsøkonomiske analyser i andre sektorer. I andre sektorer anvendes samfunnsøkonomiske analyser for å vurdere store investeringsprosjekter, omfattende tiltak eller reformer. Ofte er det stor usikkerhet knyttet til kostnadene i slike prosjekter. Siden prosjektene krever budsjettvedtak som gir den aktuelle statlige virksomheten budsjettmessig dekning for å gjennomføre prosjektet, blir usikkerhetsanalysene av kostnadene viktige.

Usikkerhet både på nytte- og kostnadssiden i prosjektene bidrar til usikker samfunnsøkonomiske lønnsomheten, men usikkerheten i kostnadene får ofte størst oppmerksomhet på grunn av de potensielt store konsekvensene overskridelser har for statsbudsjettet.

Som forklart i kapittel 2 beregnes både forventet kostnad og usikkerhetspåslag (f.eks. basert på P85) på bakgrunn av usikkerhetsanalysene. Usikkerhetspåslaget er ikke et uttrykk for at sektorenes veiledere for samfunnsøkonomiske analyser legger inn et pessimistisk anslag på den samfunnsøkonomiske lønnsomheten i prosjektene. Lønnsomheten skal vurderes på grunnlag av forventningsverdier. Usikkerhetspåslag er derimot et hensiktsmessig grep for å unngå ulempene med alle de politiske budsjettvedtakene som i ettertid ville vært utilstrekkelige dersom disse ble fattet på grunnlag av forventningsverdiene. Ansvarlig virksomhet får derfor en ramme med usikkerhetsavsetninger som gjør dem i stand til å bære negative avvik, men uten å videreføre hele denne rammen til prosjektorganisasjonen som er ansvarlig for å gjennomføre investeringen.

På legemiddelområdet finner vi den viktigste usikkerheten på nyttesiden, dvs. helsegevinsten av en ny behandling. Det kan også være usikkerhet i anslagene på behandlingstkostnader per pasient, men denne fremstår som langt mindre enn for helsegevinsten. En negativ utvikling etter oppstart (i forhold til det som var forventet) har sjelden store budsjettmessige konsekvenser for helseforetakene. Det vil først og fremst slå ut i en høyere kostnad per enhet helsegevinst. Hvis bruken av legemidlet reduseres som følge av dokumentert dårligere effekt, frigjøres budsjettmidler. Derfor er det ikke samme grunn til å operere med usikkerhetspåslag i helseøkonomiske analyser, siden slike påslag har sin begrunnelse i budsjetteringsbehovet.

3.1 Helseøkonomiske analyser

I metodevurderingene blir det gjort en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Prioriteringskriteriene står sentralt i legemiddelpolitikken og i den offentlige helse-tjenester for øvrig, og er forankret i Prioriteringsmeldingen (Meld. St. 34 (2015–2016)). Kort fortalt vil sjansene for at et nytt legemiddel tas inn i det offentlig finansierte helsetilbudet øke dersom nytten for pasienten er høy, ressursbruken er lav eller alvorligheten til tilstanden som behandles er høy. For effektive legemidler som retter seg mot alvorlige tilstander, vil staten kunne godta en høyere pris enn for mindre effektive legemidler mot samme tilstand.

3.1.1 Kostnad per QALY - ICER

Nytten avgrenses til helsegevinsten og måles i QALY (quality adjusted life years/kvalitetsjusterte leveår). Siden en ny behandling må sammenlignes med den beste eksisterende behandling, et såkalt nullalternativ, vurderes både kostnader og effekt *i forhold* til et slikt alternativ. Merkostnaden er differansen mellom totale behandlingstkostnader over pasientens livsløp ved bruk av den nye behandlingen og den beste eksisterende behandling. Tilsvarende vil helsegevinsten, omtalt som vunnet QALY, utgjøre differansen i livslengde og helsereelatert livskvalitet under de to behandlingalternativene.

Forholdstallet mellom merkostnad og vunnet QALY omtales som Incremental Cost-Effectiveness Ratio (ICER). Dersom den nye behandlingen er mer kostbar, men samtidig øker antall kvalitetsjusterte leveår, vil ICER uttrykke kostnaden per vunnet QALY.

ICER er derfor viktig som beslutningsstøtte for myndighetene og helseforetakene. Helseforetakene må finne budsjettmessig rom for den nye behandlingen, noe som i «neste runde» kan gi redusert behandlingstilbud for andre pasientgrupper. Hvis kostnaden for vunnet QALY blir tilstrekkelig stor, risikerer helseforetakene å tape mer QALY hos andre pasienter enn det pasientene som får den nye behandlingen vinne av QALY. Som en handlingsregel etableres det en terskelverdi – kommer kostnaden per vunnet QALY over denne, tilsier det at ny behandling ikke tas i bruk.⁸

Bruk av kvalitetsjusterte leveår er veletablert i helseøkonomiske analyser, og fanger opp de to dimensjonene «levetid» og «helsereelatert livskvalitet». Det sistnevnte måles på en måte som gjør det mulig å sammenligne behandlingseffekter på tvers av pasienter og diagnosegrupper. Beregning av QALY, og bruken av disse i helseøkonomiske analyser, bygger på strenge forutsetninger og har flere velkjente problemer som prioriteringsverktøy. I praksis vil derfor ikke kostnader per QALY alene være avgjørende for om en ny behandlingsmetode skal tas i bruk.

Litt forenklet vil beregning av ICER kreve tallfesting av følgende sentrale størrelser:⁹

1. Forventet levetid for pasienten (**T**), dersom den får ny behandling og dersom den får beste eksisterende behandling (komparator).
2. Forventet helsereelatert livskvalitet over pasientens forventede levetid (**q**), dersom den får ny behandling og dersom den får beste eksisterende behandling.
3. Forventet behandlingstkostnad over levetiden (**c**), dersom den får ny behandling og dersom den får beste eksisterende behandling.

Brøken viser definisjonen av kostnad per vunnet QALY av å gå over til ny behandling:

$$ICER = \frac{\Delta C}{\Delta Q} = \frac{C_{ny}(T) - C_{komp}(T)}{Q_{ny}(T, q) - Q_{komp}(T, q)}$$

Forventet levetid for pasienten påvirker samlede kostnader, og sammen med helsereelatert livskvalitet (**q**), naturlig nok også antall kvalitetsjusterte leveår, **Q**.

⁸ Det er ikke bare helseforetakenes beslutninger som støtter seg på metodevurderingene. SLVs metodevurderinger inngår også som grunnlag for refusjonsvedtak på blåreseptordningen, enten de fattes av SLV selv under fullmaktgrensen eller som en del av Stortingets budsjettbehandling. Terskelverdier for ICER som har sin forankring i alternativkostnaden, vil kunne være forskjellige innenfor disse tre vedtaksformene – RHFene, SLV eller Stortinget.

⁹ Siden både helsegevinster og behandlingstkostnader strekker seg over tid, krever analysen også valg av diskonteringsfaktor.

For en tilstrekkelig høy ICER, vil den nye behandlingen fremstå som for kostbar, i den forstand at helsegevinsten er mindre enn helsetapet hos andre som følge av budsjettkutt i andre deler av helsetjenesten. Helseforetakene går ikke ut med en absolutt terskelverdi som avgjør om en ny metode tas i bruk eller ikke. Etablert praksis viser at ulike terskelverdier anvendes fra sak til sak. Det er for øvrig i tråd med anbefalingen fra arbeidsgruppen om prioriteringer om å la terskelverdien avhenge av absolutt prognosetap (Magnussen, 2015).

For metodevurderinger av nye legemidler er det legemiddelfirmaene som sender inn dokumentasjon, inkludert helseøkonomiske analyser, og Legemiddelverket som vurderer dokumentasjonen. Legemiddelverket har utarbeidet retningslinjer for hva som skal sendes inn og dokumenteres. Hurtig metodevurdering inngår i to ulike beslutningsprosesser, avhengig av om det er vurdering for finansiering over blåreseptordningen eller over helseforetakenes budsjetter. Legemiddelverket som fagorgan gjennomfører metodevurderingene som støtter begge disse prosessene.

For legemidler som skal benyttes i spesialisthelsetjenesten er metodevurderingene satt i et system som kalles Nye metoder (Nye Metoder, 2021a). Metodevurderingen utgjør et sentralt grunnlag for den endelige beslutningen om finansiering som fattes av Beslutningsforum, bestående av de fire direktørene for de regionale helseforetakene.

3.2 Hva skiller metodevurderinger fra samfunnsøkonomiske analyser?

Selv om helseøkonomiske analyser har viktige likhetstrekk med samfunnsøkonomiske analyser, er det flere særtrekk utover det at usikkerheten i stor grad er knyttet til nyttesiden fremfor kostnadssiden. Nedenfor forklarer vi noen av disse.

3.2.1 Avgrensning og prissetting av nytteeffekter

På nyttesiden er det gjort en viktig avgrensning ved at samfunnsmessige effekter av behandlingen ikke inkluderes på nyttesiden. En behandling kan ha stor effekt på arbeidsdeltakelse og produktivitet hos pasientene, og slike effekter skal inngå i en samfunnsøkonomisk analyse. Begrunnelsen for ikke å inkludere slike effekter i helseøkonomiske analyser, er at de slår relativt sett tyngre inn for noen aldersgrupper (yngre), og ville dermed ha bidratt til å prioritere behandlinger som særlig treffer disse aldersgruppene (Meld. St. 34 (2015–2016)). Prioriteringskriteriene fastslår at pasientgruppens alder ikke i seg selv skal påvirke prioriteringene av nye behandlingsmetoder.

I samfunnsøkonomiske analyser er det også vanlig å prissette nytteeffekter. I samferdselsprosjekter er redusert reisetid og økt trafikksikkerhet ofte blant de mest sentrale nytteeffektene. Ved verdsetting av redusert sannsynlighet for et dødsfall i trafikken, brukes anslag på verdien av statistiske liv.

For prioriteringer innenfor gitte budsjetter, slik situasjonen er for regionale helseforetak, har vår betalingsvilje for helsegevinster ingen betydning. Det som har betydning, er hvilke helseindikatorer som benyttes som resultatmål. Når disse først er valgt, spiller det ingen rolle hvilken prislapp vi setter på denne indikatoren. Øker vi verdien av den aggregerte helsegevinsten, får ikke helseforetakene mer eller mindre råd til helsetiltak innenfor sine budsjetter - vi bare «blåser» opp alle tallverdiene med samme

faktor, uten å påvirke den innbyrdes rangeringene av behandlingsmetodene. Det avgjørende for prioriteringene, ut fra kostnadseffektivitetskriteriet, er altså hvilke helseeffekter som faktisk teller med og hvordan disse måles (f.eks. i form av QALY).

Tekstramme 3.1: Kriterier for prioriteringer i helsetjenesten

Prioriteringer i helsetjenesten bygger ikke på anslåtte verdier av liv og helse – verken statistiske liv eller konkrete forbedringer i helsereelatert livskvalitet. De økonomiske vurderingene er isteden forankret i kostnadseffektivitet og såkalte alternativkostnader. Når en ny metode skal vurderes, blir kostnadene ved denne vurdert i forhold til et mål på helsegevinsten.

Kostnaden per enhet helsegevinst ved innføring av den nye metoden skal normalt være lavere eller lik kostnadene per enhet helsegevinst av andre helsetjenester som risikerer å bli fortrent. Et slikt kriterium styrer prioriteringene isolert sett mot aktiviteter og behandlingsmetoder som gir størst mulig helsegevinst av et gitt budsjett, og det kan gjøres uten å beregne samfunnets betalingsvilje for slike helsegevinster.

Det forenkler ikke informasjonsgrunnlaget for prioriteringene, slik det kanskje umiddelbart fremstår som. Alternativkostnaden for innføring av en ny metode avhenger av helseforetakenes budsjettsituasjon og hvordan en mer anstrengt budsjettsituasjon (som følge av at en ny metode tas i bruk) faktisk påvirker andre helsetjenester. Slike kostnader er svært krevende å estimere, særlig hvis formålet er å styre prioriteringer innenfor et helseforetak. (Woods, Revill, Sculpher, & Claxton, 2016).

3.2.2 Intern prioritering vs. tversektoriell prioritering

Dersom vi løfter prioriteringene opp til sektornivå, for å vurdere om de regionale helseforetakene bør få justert sine budsjetter for å gjøre dem i stand å ta i bruk flere av de innovative behandlinger, vil derimot verdsetting av liv og helse være avgjørende som beslutningsgrunnlag. I mange anvendelser av samfunnsøkonomiske analyser er ofte det beslutningssituasjonen, riktignok noe implisitt. Da kommer vi ikke utenom å prissette også nytteeffekter dersom analysene skal støtte beslutningene. Dette representerer en viktig forskjell mellom helseøkonomiske analyser i metodevurderingene og samfunnsøkonomiske analyser i andre sektorer.

Formålet med en samfunnsøkonomisk analyse av en jernbanestrekning eller et stort helseforebyggende tiltak kan være å gi beslutningstakerne informasjon til å vurdere om dette er prosjekter som skal gis prioritet i statsbudsjettet, med inndekning gjennom skatter- og avgifter eller nedjusteringer av andre budsjettposter. Da blir det desto viktigere at analysene fanger opp alle relevante samfunnsøkonomiske effekter av tiltakene. Med samme begrunnelse skiller regjeringen mellom vurdering av behandlingstiltak og folkehelseiltak, slik dette formuleres i Meld. St. 34 (2015–2016): Verdier i pasientens helsetjeneste— Melding om prioritering:

«Folkehelseiltak, både innenfor og utenfor helsesektoren, vil imidlertid være rettet mot hele eller deler av befolkningen ut fra vurderinger av helsepotensialet ved tiltaket, samt politiske prio-

riteringer. Dette kan for eksempel være nasjonale informasjonskampanjer, regulering av næringsmidler eller trafikksikkerhetstiltak i samferdselssektoren. Beslutninger om slike tiltak tas som oftest på et administrativt eller et politisk nivå og finansieres normalt gjennom andre budsjettmidler enn helsetjenester for øvrig. Disse tiltakene kan også typisk ha andre mål enn målene som behandlingstiltak innenfor helsetjenesten skal realisere.» (kap. 10.1.5)

3.2.3 Tidskritiske vurderinger

Mange av tiltakene som vurderes i andre sektorer er ikke like tidskritiske som innenfor legemiddelområdet. Tiltak i andre sektorer har ofte en eksisterende løsning som har fungert lenge, selv om tiltaket er begrunnet i forbedringsmuligheter eller et samfunnsproblem som skal løses. På legemiddelsiden kan tiltaket rette seg mot pasientgrupper med alvorlige diagnoser som står uten eksisterende behandlingsmuligheter. For mange av de nye behandlingene som vurderes, og særlig de med stor usikkerhet, fremstår beslutningene som svært tidskritiske for nåværende pasienter og legene med behandlingsansvar. «Dagens løsning» kan derfor fremstå som en svært uholdbar situasjon for en avgrenset pasientgruppe, med en desto større, men usikker, potensiell «oppside» ved nye alternativer som utvikles.

3.2.4 Kostnaden avhenger av nytten

Et annet særtrekk ved metodevurderinger er at kostnadene ved tiltaket er tett koblet til vurderingen av nyttesiden. Når en ny veistrekning skal bygges, vil ikke en oppjustering av trafikkveksten, som øker samlet tidsbesparelse, i seg selv ha konsekvenser for utbyggingskostnaden i de alternative veiløsningene. Konkurransen i entreprenørmarkedet gir lite rom for å ta ut bedre marginer og høyere priser på veistrekninger som har høyere trafikknytte.

Dette er annerledes på legemiddelområdet. Et legemiddelfirma, som gjennom forskning og utvikling har kommet frem til godkjenning med en lovende behandling, vil forsøke å oppnå en pris som reflekterer helsegevinsten av å ta i bruk legemidlet. Jo bedre helseeffekt, desto bedre er firmaets forhandlingsposisjon. Legemiddelverkets vurderinger av helsegevinster har dermed direkte innvirkning på tiltakskostnaden, via legemiddelprisen. De helseøkonomiske analysene brukes aktivt i forhandlingene mellom helseforetakene og legemiddelfirmaene.

3.2.5 Reversible beslutninger

Tiltak i andre sektorer har oftere karakter av å være irreversible. Opsjonsverdien av å utsette investeringene i påvente av oppdatert informasjon blir da viktig. Også her er situasjonen på legemiddelområdet annerledes. Her er det snakk om å ta i bruk en ny behandling eller ikke. Hvis ny informasjon dukker opp, som ville ha snudd beslutningen fra «ja» til «nei» dersom den hadde kommet tidligere, kan helseforetakene i prinsippet endre behandlingsretningslinjene umiddelbart.¹⁰

¹⁰ Helse- og omsorgsdepartementet har gitt Helse Midt-Norge i oppdrag å vurdere hvordan behandlingsmetoder også kan utfases fra tjenesten (<https://nyemetoder.no/om-systemet/revurdering-og-utfasing>).

Ved genterapi kan saken stille seg noe annerledes siden en engangsbehandling ikke lar seg reversere for en pasient som allerede er behandlet. Behandlingsvalgene for nye pasienter kan derimot endres raskere. Dessuten kan prisen som helseforetakene betaler kontraktsfestes på en mer fleksibel måte, slik at kostnaden i større grad betinges på ny informasjon. Dette diskuteres mer inngående i kapittel 4 og 7.

3.2.6 Parallelle metodevurderinger

Et siste særtrekk ved helseøkonomiske analyser er at de aller fleste av disse gjennomføres samtidig i flere land. Selv om et nytt legemiddel ikke kommer inn i alle markeder samtidig, er det stort overlapp i tidsrommene som respektive lands myndigheter vurderer den nye behandlingsmetoden. For andre tiltak i offentlig sektor, vil analysene stor sett være unike for det enkelte prosjekt og land. Konklusjonene kan dermed ikke sammenlignes direkte, kun metodeanvendelsene.

På legemiddelområdet vil ofte slike sammenligninger være verdifulle, i hvert fall hvis de avgrenses til analysemetoder og forutsetninger for å tallfeste helsegevinstene. Metodeutviklingen skjer i stor grad internasjonalt også innenfor andre sektorer også, selv om selve anvendelsene på konkrete prosjekter er unike.¹¹

3.3 Oppsummering

Helseøkonomiske analyser skiller seg fra samfunnsøkonomiske analyser innenfor andre sektorer på noen vesentlige punkter:

- Nytt av en ny behandlingsmetode inkluderer ikke samfunnsgevinster utover de mer direkte helserelaterte effektene for pasientene.
- Helsegevinstene blir ikke prissatt, men brukes for å kunne rangere metoder basert på kostnadseffektivitet.
- Det utføres ofte parallelle metodevurderinger i mange land, som skal støtte tidskritiske beslutninger i helseforetakene.
- Beslutningene er i prinsippet reversible, slik at verdien av å vente generelt vil være mindre.

¹¹ Et eksempel på dette er beregning av såkalt mernytte i samferdselsprosjekter, og da særlig knyttet til produktivets- og arbeidsmarkedseffekter av redusert reisetid. Metodeutvikling i Storbritannia ble fanget opp i Norge, og har utløst stor forskningsaktivitet for å forbedre og tilpasse metodene.

4 Usikkerhetsanalyser av nye behandlingsmetoder

Effekten av en ny behandlingsmetode vil alltid være usikker, ikke bare effekten på den enkelte pasient, men også den gjennomsnittlige effekten for hele populasjonen av pasienter med den aktuelle diagnosen. I dette kapitlet redegjør vi for hvordan usikkerhet skal vurderes i helseøkonomiske analyser. Analysene av usikkerhet må baseres på en forståelse av hvordan usikkerhet og avledet risiko er av betydning for beslutningstakeren, enten den representerer overordnede samfunnsinteresser, eller det mer avgrensede ansvaret de regionale helseforetakene er gitt gjennom lov og styringsdokumenter.

4.1 Økt usikkerhet

Mens godkjenningen av legemidler tidligere i større grad kunne støtte seg på store, randomiserte studier med kontrollgrupper, muliggjør den medisinske utviklingen mer målrettet innsats for å utvikle effektive legemidler for mindre pasientgrupper. Avanserte gen- og celleterapi åpner opp nye behandlingsmuligheter for pasienter med svært alvorlige, men sjeldne sykdommer. Disse omtales ofte som Advanced Therapy Medicinal Product (ATMP), og er blant annet kjennetegnet ved:

- Behandlingen tilpasses den enkelte pasient, f.eks. med utgangspunkt i pasientens eget celledmateriale. Det gir høyere variable behandlingstkostnader sammenlignet med mer tradisjonell legemiddelbehandling.
- Behandlingen kan strekke seg over en kort periode og kan ha varig effekt for pasienten. Varighet og styrke i effekten av slike behandlinger er en sentral kilde til usikkerhet, som ikke lar seg fjerne med kliniske studier som følger pasientene over en kortere periode.
- Behandlingen kan erstatte annen kostbar og langvarig behandling, noe som også øker usikkerheten i framskrivning av kostnader og helseeffekt for alternativene til avansert gen- og celleterapi.

Utviklingen av innovative legemidler, inkludert, men ikke utelukkende, ATMP, forventes å øke fremover. Som nevnt er dette en ønsket utvikling, men den stiller både politikere og helseforetak overfor vanskelige valg. De helseøkonomiske analysene skal støtte de vanskelige prioriteringene, og det innebærer blant annet at vurderingene må få frem usikkerheten på en systematisk måte.

For innovative legemidler kan denne usikkerheten være stor, og usikkerhetsanalysene blir desto viktigere for beslutningstaker. Figur 4.1 oppsummerer de viktigste grunnene til at usikkerheten øker.

Figur 4.1 Årsaker til større usikkerhet ved vurdering av innovative behandlingsmetoder



4.2 Legemiddelverkets retningslinjer for usikkerhetsanalyse

Legemiddelverkets retningslinjer for utarbeidelse av dokumentasjonsgrunnlaget for hurtig metodevurdering inkluderer krav til analyser av usikkerhet. I stor grad dreier dette seg om å utføre sensitivitetsanalyser som skal få frem hvor robuste resultatene er. En helseøkonomisk vurdering av en ny behandlingsmetode krever bruk av modeller, der informasjon fra kliniske studier kombineres med data fra andre kilder for å muliggjøre framskriving av både kostnader og effekter over tid.

I modellanalysene gjøres det en rekke forutsetninger, ikke bare om verdien på de enkelte parameterne, som f.eks. «overgangssannsynligheter» mellom ulike helsetilstander, inkludert død, eller varigheten av oppnådde helsegevinst, men også om hvilke variabler som faktisk skal inngå i modellen, og hvilke matematiske funksjonsformer som best representerer variablenes betydning.

Legemiddelverket peker særlig på behovet for analyser av usikkerhet knyttet til disse forutsetningene:

- *Parameterverdier.* Kostnader, livskvalitetsvekter, behandlingseffekt og sannsynligheter for hendelser. Usikkerheten kan blant annet skyldes motstridende studier, manglende intern og eksternt validitet, usikker generaliserbarhet eller mangel på data.
- *Modellvalg.* Usikkerheten knyttes til antagelser og valg som gjøres i forbindelse med modellspesifikasjon. Eksempler er formen på relasjoner mellom variabler i modellen, formen på funksjonen for modellering av forløpsdata, ekstrapolering av behandlingseffekt, og valg av helsetilstander som inkluderes.

Legemiddelverkets retningslinjer fastslår at usikkerheten skal belyses, men uten direkte å beskrive formålet med usikkerhetsanalysene. Et upresist eller uuttalt formål kan i seg selv bidra til misforståelser om hva usikkerhetsanalysene skal bidra med i helseøkonomiske analyser.

Når variabler, som f.eks. QALY-gevinst og behandlingstkostnader, er usikre, er det flere statistiske parametere som beskriver utfallsrommet. *Forventet verdi* er den verdien vi får dersom alle mulige utfall (både «høyere» og «lavere» verdier) vektet med sine respektive sannsynligheter og summeres. *Varian* gir informasjon om hvor stor spredning det er i mulige utfall.

Stor usikkerhet knyttet til QALY, betyr at det er stor spredning (varians) i QALY-gevinsten av behandlingen, men det betyr ikke at forventet QALY av den grunn må være lav. Hvis vi sier at det er stor usikkerhet omkring effekten av et nytt legemiddel, er det (eller rettere sagt: bør være) et nøytralt utsagn med hensyn til forventet QALY. Selv om usikkerhet ofte forbindes med noe negativt, betyr ikke det at vi må forvente et dårlig resultat. Stor usikkerhet kan gå sammen med høye eller lave forventningsverdier.

4.3 Formålet med usikkerhetsanalysene

Hva er det så beslutningstakere trenger informasjon om, og som usikkerhetsanalysene skal bidra med? Beslutningstaker bør for *det første* vite hva den forventede effekten av tiltaket er, dvs. forventet ICER, siden dette er nøkkelinformasjon for å støtte prioriteringsbeslutninger i helsetjenesten. Hvis den forventede kostnaden per QALY-gevinst er tilstrekkelig lav, tilsier hensynet til kostnadseffektiv prioritering at metoden bør tas i bruk.

For *det andre* bør beslutningstaker vite hvor sannsynlig det er for at faktisk ICER ender opp med å være så mye høyere enn forventet ICER at metoden ikke burde vært tatt i bruk. Hvis beslutningen var «nå eller aldri», eller beslutningen kan reverseres, er ikke dette så viktig informasjon. Den blir bare viktig hvis beslutningen ikke lar seg reversere. Usikkerhetsanalysene skal da få frem verdien av å utsette beslutningen til senere, i påvente av oppdatert informasjon som reduserer usikkerheten.

Usikkerhetsanalyser er nødvendig for å svare på begge disse spørsmålene: Hva er forventet ICER og hva er verdien av mer informasjon om behandlingseffekten?

4.3.1 Forventet ICER¹²

Kostnaden per vunnet QALY er, som allerede vist i kapittel 3, en brøk der både nevner og teller er usikre størrelser. Det har konsekvenser for hvilken informasjon vi trenger for å anslå *forventet ICER*. Forventet ICER er lik forventet verdi av en brøk, med en usikker kostnadsdifferanse i telleren og en usikker vunnet QALY i nevneren. Den forventningsverdien er tilnærmet lik¹³

$$E(ICER) = E\left(\frac{\Delta C}{\Delta Q}\right) \approx \frac{E(\Delta C)}{E(\Delta Q)} - \frac{cov(\Delta C, \Delta Q)}{(E(\Delta Q))^2} + \frac{var(\Delta Q)E(\Delta C)}{(E(\Delta Q))^3}.$$

¹² Dette delkapitlet er av en mer teknisk karakter enn rapporten for øvrig.

¹³ Bokstaven *E* henviser til forventningsverdien av uttrykket i parenteser. Med tilnærmet lik menes at det er en annen ordens tilnærming av forventningen av brøken

Vi ser at forventet ICER ikke er lik forholdet mellom forventet merkostnad og forventet helsegevinst. Forventet ICER påvirkes i tillegg av variansen til helsegevinsten, $var(\Delta Q)$, dvs. av usikkerheten i QALY-gevinsten, og en eventuell korrelasjon mellom behandlingstkostnad og helsegevinst, $cov(\Delta C, \Delta Q)$.

For å kunne beregne forventet ICER er det altså ikke tilstrekkelig med et anslag på forventet helsegevinst og forventet merkostnad. For en gitt forventningsverdi for QALY, vil graden av usikkerhet (variansen) påvirke forventet ICER.¹⁴

Helsegevinsten avhenger ikke av en enkelt usikker parameter, men av en rekke ulike faktorer. I stedet for å utlede forventet ICER analytisk ved bruk av teoretiske sannsynlighetsfordelinger for de usikre størrelsene, benyttes i praksis simuleringer. Gjennom såkalte probabilistiske sensitivitetsanalyser etableres en forventningsverdi for ICER basert på svært mange «trekninger» fra fordelingene til de forskjellige sentrale størrelsene. Slike sensitivitetsanalyser erstatter ikke behovet for anslag på graden av usikkerhet i underliggende helseøkonomiske størrelser siden det må gjøres antakelser om sannsynlighetsfordelingene det skal «trekkes» fra.

Et formål med usikkerhetsanalysene er å frembringe gode anslag på forventet ICER – som er utgangspunktet for å vurdere kostnadseffektiviteten av en ny behandling.

Sammenhengen mellom forventet ICER og varians er en teknisk konsekvens av at ICER er en brøk, som skal holdes opp mot en terskelverdi (k) for å vurdere kostnadseffektiviteten av en ny behandling. Terskelverdien representerer en implisitt verdsetting av helsegevinsten, og kan tolkes som en pris per QALY-gevinst. Bruker vi denne pristolkningen, kan det relevante beslutningsgrunnlaget formuleres rett frem som en nettoverdi (Zethraeus, Johannesson, Jönsson, & M.Löthgren, 2003):

$$\text{Nettoverdi} = k \cdot \Delta Q - \Delta C$$

Hvis forventet nettoverdi er positiv, er den nye behandlingen kostnadseffektiv, hvilket isolert sett taler for innføring. Forventet nettoverdi er en funksjon av forventet QALY-gevinst og forventet kostnad, uten å påvirkes av variansen, dvs. usikkerheten.

4.3.2 Verdien av mer informasjon og beslutningsusikkerhet

En tilstrekkelig lav forventet ICER taler isolert sett for at det er riktig prioritering av knappe ressurser å ta i bruk den nye behandlingen. Dersom usikkerhetsanalysen viser at ICER, til tross for en lav forventningsverdi, med en rimelig høy sannsynlighet også kan klatre langt over terskelverdien, vil ytterligere informasjon om behandlingseffekten kunne ha stor verdi. Usikkerhetsanalyser som gir informasjon om sannsynlighetsfordelingen over ulike utfall (og dermed ICER), gjør det mulig å anslå verdien av slik merinformasjon. Hvis usikkerhetsanalysen viser at ny informasjon lett kan vippe vurderingen i en annen retning, sier vi at det er stor beslutningsusikkerhet.

¹⁴ Hvis det i den helseøkonomiske analysen presenteres en tabell med forventet vunnet QALY og forventet merkostnad, vil forventet ICER *ikke* være lik det tallet du får ved å dele forventet merkostnad på forventet vunnet QALY. Jo større usikkerhet det er i QALY-gevinsten, desto større vil avstanden mellom det tallet og forventet ICER være.

Så lenge forventet ICER er under den relevante terskelverdien, skal ikke beslutningsusikkerhet i seg selv påvirke beslutningen om å innføre en ny behandling. Med usikkerhet følger mulighetene for at beslutningen i etterkant viser seg feil og bør endres.

Like fullt er informasjon som reduserer sjansen for feil beslutning verdifull, og usikkerhetsanalysene kan anslå denne verdien med såkalte Value of Information (VoI)-analyser. Det sentrale spørsmålet er hvordan ny informasjon kan fremskaffes. Det kan være pågående kliniske studier som forventes å oppdatere kunnskapsgrunnlaget på et senere tidspunkt. For innovative behandlinger kan det å ta i bruk legemidlet være den eneste måten å få frem oppdatert informasjon på. Anslag på verdien av informasjon kan i slike tilfeller hjelpe beslutningstaker med å vurdere hvor mye ressurser som bør settes inn i videre studier og utprøvende behandling.

Det er grunn til å tro at mange av de nye legemidler som har en mulig god behandlingseffekt sammenlignet med eksisterende behandlinger, vil ha en usikkerhet som vurderes som beslutningskritisk. Det ligger i prisforhandlingenes natur. Legemiddelfirmaet ønsker å realisere økonomiske gevinster og vil derfor tilby priser som reflekterer merverdien av den nye behandlingen, men uten å strekke seg så langt at priskravet gjør behandlingen «udiskutabelt» kostnadsineffektiv.

4.3.3 Fremskaffe informasjon vs. vente med innføring

Sammenlignet med andre store investeringsbeslutninger i offentlig sektor vil beslutningen om å ta i bruk en ny behandlingsmetode være en reversibel beslutning. Riktignok innebærer genterapi en engangsbehandling, som for den enkelte pasient ikke kan reverseres, men helseforetakene står fritt til å endre retningslinjene for behandling av fremtidige pasienter med samme diagnose. Når beslutningene er reversible, er det ingen grunn til å utsette beslutningen i påvente av ny informasjon. Hvis forventet nettogevinst av den nye behandlingen er positiv, bør det gis tilgang nå selv om fremtiden kan bringe ny, og mer ugunstig informasjon. Skulle det skje, kan tilbudet trekkes tilbake.

Når usikkerhetsanalysene likevel kobles til en beslutning om å vente på mer informasjon, se f.eks. Claxton (2008), skyldes det en bekymring for at det å si «ja» nå svekker mulighetene for å fremskaffe ytterligere informasjon. I en del metodevurderinger ser vi at Legemiddelverket argumenterer for at dokumentasjonen ikke er tilstrekkelig, og at der er behov for tilleggsanalyser som kan redusere usikkerheten før beslutningen om tilgang tas.

I utgangspunktet er det imidlertid ingen grunn til å koble ønsket om mer informasjon til et behov for å utsette innføringen av ny behandling. For det første utvikles innovative behandlinger for pasienter med alvorlige diagnoser i en rekke land, og legemiddelfirmaene jobber parallelt med markedsadgang i flere markeder samtidig. Koblingen mellom markedsadgang og mulighetene for å få oppdatert informasjon kan kanskje være viktigere for store land, der firmaet har en langt større andel av sin omsetning enn i Norge. Hvis behandlingen tas i bruk i store markeder, skal det trolig mye til for at utsatt tilgang i Norge utløser videre studier og tilleggsanalyser. Motsatt, dersom tilgang ikke er gitt i store markeder, skal det mye til at beslutningen i Norge påvirker informasjonsgrunnlaget fremover.

For det andre kan helseforetakene stille krav til ytterligere dokumentasjon dersom det gis midlertidig tilgang. Dette kan gjøres som ensidige beslutninger fra helseforetakene, gjennom å gi midlertidig tilgang, med planer for revurdering av metoden innen fastsatte frister (se kapittel 7 om avtaler og kontrakter).

I 2020 fikk de regionale helseforetakene, under ledelse av Helse Midt-Norge RHF, i oppdrag fra Helse- og omsorgsdepartementet, å utrede og implementere ordninger for midlertidig innføring og revurdering av nye behandlinger i Nye metoder. Utgangspunktet var behovet for å tilrettelegge for innføring av persontilpasset medisin. Arbeidsgruppens sluttrapport gir anbefalinger som midlertidig innføring, med opplegg for videre oppdatering av dokumentasjonsgrunnlaget (Helse Midt-Norge RHF, 2021). De formulerer dette slik (s. 13):

«En revurdering kan gi flere ulike utfall som må ivaretas i en avtale. Legemidlet kan besluttes å bli innført permanent, eventuelt med særskilte kriterier. Legemidlet kan vise seg ikke å være kostnadseffektivt og besluttes ikke å tilbys videre. Årsaken kan være at ny dokumentasjonen viser at mereffekten for hele pasientgruppen er dårlige enn forutsatt ved beslutning om midlertidig innføring. Det kan også vise seg at prisen fortsatt er for høy i forhold til dokumentert mereffekt. Det vil da være aktuelt med nye prisforhandlinger som en del av prosessen. Et tredje alternativ er at legemiddelet har effekt hos enkeltpasienter eller identifiserbare undergrupper, men ikke for hele pasientgruppen. Det kan da være aktuelt å videreføre behandlingen for noen pasienter, men utfase for andre.»

Det kan også bakes inn i avtalene mellom helseforetakene og legemiddelfirmaet, der partene enes om en midlertidig pris og tilgang mot at det jobbes videre med å ferdigstille studier og oppfølging av pasientdata. Eksempler på slike avtaler beskrives i kapittel 7.

Beslutninger som tas under usikkerhet vil per definisjon kunne gi negative resultater, eller utfall som er svakere enn forventet. Den beste tilnærmingen er like fullt å ta utgangspunkt i forventet gevinst (eller mer generelt, forventet «nytte» – se kapittel 5). En kompliserende faktor oppstår dersom beslutningene ikke lar seg reversere. Da blir vurderingen mer krevende siden det kan være optimalt å utsette beslutningen i påvente av mer informasjon, selv om forventet verdi allerede i dag er positiv. Denne verdien av å vente omtales som en realopsjonsverdi, og er velkjent fra økonomisk beslutningsteori. Koblingen mellom verdien av ny informasjon og beslutningen om å utsette tiltaket, er imidlertid en direkte konsekvens av at beslutningen er irreversibel.

Det er liten grunn til å tro at dette er et stort problem på legemiddelområdet. Den tilsynelatende irreversible beslutningen, som skulle forsvare en ventestrategi, er på legemiddelområdet i stor grad en finansiell transaksjon. Selv om innovative behandlinger er kostbare og må tilpasses den enkelte pasient, vil prisen på behandlingen ligge over den realøkonomiske kostnaden. Til forskjell fra irreversible investeringer i realkapital (bro, vei, sykehusbygg) eller naturinngrep, er finansielle beslutninger bare irreversible i kraft av den avtalen partene måtte ha inngått. En finansiell transaksjon kan lett reverseres dersom partene faktisk ønsker det. Nøkkelen til fleksibilitet ligger derfor i kontraktene som inngås mellom helseforetakene og legemiddelfirmaene. Se kapittel 7.

Dette gjelder også for genterapier siden prisen som betales for en behandling ligger over selve behandlingens kostnaden. Hvis ny informasjon dukker opp som tilsier at effekten ikke forsvarer prisen, kan kontrakten åpne for reversering av transaksjonen.

Beslutningene på legemiddelområdet er reversible, og det taler for at disse kan basere seg på forventet ICER. Beregning av verdien av oppdatert informasjon (Vol) er fremdeles hensiktsmessig. Vi mener derimot at det ikke er faglig grunnlag for å bruke dette som støtte for å utsette oppstart av behandling som

er forventningsmessig kostnadseffektiv. Beregningene kan derimot begrunne ressursbruk å for å frem-skaffe mer effektdokumentasjon for behandlinger som tas midlertidig i bruk.

4.4 Oppsummering

Et viktig formål med usikkerhetsanalyser er å anslå forventet ICER, som er utgangspunktet for å vurdere kostnadseffektiviteten av en ny behandling.

Ny informasjon om behandlingseffekt kommer ikke av seg selv, det krever ressursinnsats, og innsatsen kan intensiveres, eller holdes mer moderat over en lengre periode. Beregninger av verdien av oppdatert informasjon (VoI) er nyttige for å vurdere hvor mye ressurser som skal settes inn på å oppdatere dokumentasjonsgrunnlaget.

Dersom forventet ICER allerede er tilstrekkelig lav, er det imidlertid ingen grunn til å pådra seg en «ventekostnad» gjennom å utsette beslutningen om innføring. Hvis ny informasjon senere viser seg å gå i legemidlets disfavør, kan beslutningen reverseres. Det å utsette tilgang selv om forventet nettoverdi er positiv, vil bare kunne være optimalt dersom beslutningen om innføring av en ny behandlingsmetode ikke lar seg reversere.

5 Fra usikkerhet til risiko

Som forklart tidligere i rapporten sikter begrepet «usikkerhet» til hvor stort utfallsrom det er for en usikker variabel, dvs. hvordan sannsynlighetene fordeler seg på ulike utfall for en usikker variabel. Et nytt legemiddel kan for eksempel øke den progresjonsfrie overlevelsen til pasientene,¹⁵ men hvor stor den effekten er, vil ofte være usikkert. Med stor effektusikkerhet sikter vi ikke bare til at vi ikke vet hvordan den enkelte pasient vil respondere, men viktigere, vi vet heller ikke med sikkerhet hva som vil være den gjennomsnittlige responsen dersom vi behandler flere pasienter. Kliniske studier gir et grunnlag for å anslå hva den forventede (dvs. den gjennomsnittlige) effekten vil være, men anslaget kan senere vise seg å være for optimistisk eller for pessimistisk. Det er denne usikkerheten som skal kartlegges i helseøkonomiske analyser og formidles til beslutningstaker i metodevurderingsrapportene.

Hva er så problemet med usikkerhet? Hvilken ulempe eller kostnad påfører usikkerhet beslutningstaker, som her ofte vil være de regionale helseforetakene? Utgangspunktet for samfunnsøkonomiske analyser av statlige tiltak er at lønnsomheten skal vurderes med utgangspunkt i forventede nytteeffekter og kostnader. I den grad usikkerheten i et enkelt tiltak påfører staten risiko, skjer det gjennom å påvirke den samlede, aggregerte risikoen på statens hånd. Dermed vil mye av usikkerheten i et enkelt prosjekt ikke påvirke den samfunnsøkonomiske lønnsomheten av tiltaket. I dette kapitlet forklarer vi hva et slikt prinsipp betyr for håndtering av usikkerhet på legemiddelområdet.

Usikkerhet og risiko er ikke synonymer som fagbegreper, og kan dessuten brukes ulikt innenfor ulike fagområder. Begrepet «risiko» tar inn over seg hvilke konsekvenser de faktiske utfallene av usikre størrelser har for måloppnåelse for beslutningstaker. Det fullt mulig å ha en situasjon med stor usikkerhet, men relativt lav risiko for beslutningstaker.¹⁶

5.1 Helserisiko

Selv om forventet ICER gir et godt beslutningsgrunnlag for helseforetakene, og for Legemiddelverket og politikerne i forbindelse med blåreseptvedtak, er det velkjent innenfor helseøkonomifaget at QALY som indikator på helseeffekt av ny behandling ikke fanger opp effekten på befolkningens og pasientenes helserisiko. Pasienter, og befolkningen for øvrig, vil normalt ha en form for *risikoaversjon* knyttet til sin helsestatus, se f.eks. Hoel (2003), Lakdawalla og Phelps (2020) og Al m.fl. (2005). Risikoaversjon betyr at en forbedring i helsekvalitet verdsettes høyere dersom helseprognosen allerede er dårlig. Som vi skal se nedenfor, kan det være flere måter å fange opp pasientenes vurdering av helserisiko på, og de har alle det til felles at forventet helsekvalitet ikke alene fanger opp verdien av nye behandlinger.

¹⁵ Progresjonsfri overlevelse angir tid fra behandling til første dokumenterte sykdomsprogresjon.

¹⁶ Et praktisk eksempel på det kan være været. Anta at du bor i et område med store og brå forandringer i været (sol, regn, kaldt og varmt). Det er med andre ord stor usikkerhet knyttet til været de neste ukene. Gir det opphav til risiko? Hvis du jobber på et kontor, og trives i både sol og regn, påfører ikke vær usikkerheten deg risiko. En bonde i samme nabolag kan påføres stor risiko av den samme usikkerheten siden været påvirker avlingen.

Dersom alvorlig sykdom rammer, er det snakk om et mulig dramatisk helsetap for pasienten. Dette representerer en risiko som ikke lar overføre til andre – hverken til staten eller til private forsikringselskaper. Et eksempel på en svært inngripende hendelse, men som i motsetning til helserisiko lar seg overføre til andre, er boligbrann. Ved å betale en forsikringspremie fjernes all risiko for boligeier, men uten at forsikringselskapet av den grunn pådrar seg stor risiko. Den diversifiseres nemlig bort gjennom å ha tilstrekkelig mange forsikringskunder.

Denne samme muligheten til å kvitte oss med risiko, eller overføre den til andre, gjelder ikke for helserisiko. Det nærmeste vi kommer i den retning er en helsetjeneste som tilbyr behandling dersom vi blir syke, eller gir oss forbyggende medisin slik at sykdom forhindres. På noen områder har den medisinske utviklingen gitt oss effektive behandlinger som med stor grad av sikkerhet holder oss «friske» eller beskytter oss mot helsekvalitetstap av en diagnose. Men på svært mange områder vil ikke helsetjenesten og nye behandlinger kunne fjerne helserisikoen i befolkningen, kun påvirke den.

Mange av dagens innovative behandlinger retter seg mot alvorlige diagnoser som tidligere ikke har hatt gode behandlingsmuligheter. Selv om det kan være stor usikkerhet knyttet til behandlingseffekten, bidrar de til å redusere pasientenes risiko for store helsetap. Det representerer en verdi av nye behandlingsmuligheter som ikke fanges opp når vi i helseøkonomiske analyser tar utgangspunkt forventet QALY-gevinst av en behandling. Særlig for alvorlige diagnoser som i dag står uten gode behandlingsoalternativer vil risikohensynet kunne ha stor effekt på prioriteringene (Lakdawalla & Phelps, 2020).

5.2 Systematisk og usystematisk risiko i helsetjenesten

Begrepene systematisk og usystematisk risiko ble kort omtalt i kapittel 2, og knyttes til avkastningen på en portefølje av flere prosjekter. En investor kan plassere formuen i en rekke prosjekter, og kan gjennom det spre risikoen. Det er som kjent en av de store gevinstene ved aksjemarkedet – den gir muligheter til å spre risiko. Hvis investeringsobjektene er mange, og avkastningen på hver av disse er stokastisk uavhengige, sier vi at risikoen er *usystematisk og dermed diversifiserbar*. Det betyr at all risiko er fjernet, slik at formuens fremtidige utvikling er kjent på forhånd, og lik den *forventede* avkastningen. Investoren får altså den forventede avkastningen med sikkerhet, vel og merke hvis prosjektene er mange (der ingen enkeltprosjekter veier tungt i porteføljen) og avkastningen på disse er stokastisk uavhengige (kun usystematisk risiko).

I praksis er ikke all risiko diversifiserbar på denne måten, og grunnen er den systematiske risikoen. Det betyr at avkastningen på de ulike investeringsobjektene har stokastisk samvariasjon. Hvis de er positivt korrelerte, betyr det at hvis det går dårlig i noen av prosjektene, er det større sjanse for at det også går dårlig i andre prosjekter. Slike samvariasjoner innebærer at all risiko ikke forsvinner selv om du sprer investeringene på mange prosjekter (f.eks. investerer sparepengene i et globalt indeksfond, eller kjøper strukturerte kredittprodukter (CDO's)). Vi sitter igjen med den ikke-diversifiserbare risikoen, og det er den som omtales som systematisk risiko.

5.2.1 Statens målfunksjon

For å avdekke systematisk og usystematisk risiko må vi kjenne «investorens» målfunksjon, og hva som er investeringsobjektene. Risiko oppstår fordi det er usikre utfall – men utfall av hva? En investor er

opptatt av samlet formue i fremtiden. Staten kan være opptatt av *nasjonalformuen* i fremtiden, som inkluderer menneskelig kapital, naturkapital, forbrukskapital, produksjonskapital og netto fordringer på utlandet.

Når staten vurderer investeringsprosjekter (vidt definert), legges det til grunn at statens prosjekter er så mange og små i forhold til nasjonalformuen at den usystematiske risikoen diversifiseres bort. Hva er det så som skaper risiko knyttet til nasjonalformuen, dvs. systematisk risiko som ikke lar seg diversifisere bort? Det kan være usikkerhet knyttet til oljeprisendring, effekten av store klimaendringer, radikal klimaavtale, jordskjelv, vulkanutbrudd, pandemier, og mye mer, ikke minst fordi vi har en global økonomi. Det er den systematiske risikoen som skaper usikkerhet om utviklingen i nasjonalformuen, og det enkelte prosjekts bidrag (negativt eller positivt) til denne aggregerte risikoen hensyntas gjennom valg av diskonteringsfaktor i samfunnsøkonomiske analyser.

5.2.2 Helseforetakenes målfunksjon

Et regionalt helseforetak er ikke satt til å forvalte nasjonalformuen, men spesialisthelsetjenestene i helseregionen. De regionale helseforetakene har et avgrenset mandat og budsjett som reflekterer politikernes vilje til å prioritere spesialisthelsetjenester blant alle de samfunnsområder politikerne velger å finansiere og regulere.

Lar så risikoen som helseforetakene eksponeres overfor seg diversifisere bort? Svaret avhenger også her av målfunksjonen. Risikoen kan bare vurderes med utgangspunkt i hva helseforetakene forsøker å oppnå innenfor sine helsebudsjetter.

La oss starte med noen forenklete målfunksjoner som innebærer at risikoen på helseforetakenes hånd diversifiseres bort. Anta at helseforetakene maksimere summen av forventet QALY i regionen med n pasientgrupper, Q :

$$Q = Q_1 + Q_2 + \dots + Q_n$$

Da kan hvert tiltak eller ny behandlingsmetode betraktes som et investeringsprosjekt, og med mange nok prosjekter som budsjettene kan fordeles på, vil all usystematisk risiko knyttet til samlet QALY innenfor helseregionen (Q) forsvinne, dvs. bli diversifisert bort. Hvis det ikke er systematiske samvariasjoner mellom hvor mye helsegevinst ulike behandlinger gir, er det heller ingen systematisk risiko for helseforetakene.¹⁷

Hvis dette var målfunksjonen til helseforetakene, slik det implisitt antas dersom ICER alene fikk styre prioriteringene, ville ikke den eventuelle systematiske risikoen ha påført helseforetakene noen kostnad. Det eneste som betyr noe for helseforetakene i dette tilfellet er forventet QALY. Vi sier at helseforetakene er *risikonøytrale*.

¹⁷ Det kan jo tenkes at det er systematisk risiko for helseforetakene, men da er det i så fall snakk om systematisk samvariasjon i hvor mye helsegevinst ulike behandlingsområder gir. For behandling av (få) pasienter med alvorlige lidelser er det grunn til å tro at verdien av behandlingen er ukorrelet med helsegevinsten av helseforetakenes øvrige aktiviteter.

Konklusjonen blir den samme selv vi antar at helseforetakene har *risikoaversjon* knyttet til befolkningens *samlede* helsetilstand. Helseforetakenes målfunksjon, kall den gjerne nyttefunksjon, vil da kunne skrives slik:

$$U = U(Q),$$

hvor U er helseforetakets nyttevurdering av samlet QALY i regionen. Hvis $U(Q)$ er konkav, vil verdien av ytterligere forbedringer i befolkningens helse avta med befolknings helsetilstand. Det betyr at helseforetakene har *risikoaversjon* med hensyn til samlet QALY i befolkningen. For et stort regionalt helseforetak, med en slik målfunksjon, vil imidlertid ikke risiko være noe stort problem – av samme grunn som forklart ovenfor. Det er rett og slett ikke noe risiko som helseforetakene trenger å kvitte seg med.¹⁸

Heller ikke en slik nyttefunksjon fanger opp helseforetakenes mandat på en god måte. Grunnen til at vi likevel tok omveien via disse to urealistiske målfunksjonene, var å få frem at vurderingen av usikkerhet og risiko avhenger kritisk av hva beslutningstaker ønsker å oppnå. Et stort regionalt helseforetaks mulighet til å diversifisere bort risiko hviler her på urealistiske antakelser om dets målfunksjon.

Fremfor å være opptatt av «nyttens» av summen av befolkningens helse, bør helseforetakene være opptatt av summen av befolkningens nytte av egen helse når de prioriterer ressurser mellom ulike pasientgrupper. Det kan vi illustrere med følgende målfunksjon:

$$U = U(Q_1) + U(Q_2) + \dots + U(Q_n)$$

Siden den enkelte pasient bærer en risiko som ikke kan diversifisere bort, finnes ikke en samlet QALY som befolkningen i helseregionen kan nyte godt av. Den enkelte pasient er priggitt sin egen helsetilstand, men det er nettopp den helsetjenesten skal påvirke gjennom sine behandlingsvalg.

Dette endrer helseforetakenes risikoeksponering. I den grad pasientenes prognoser er usikre, er disse pasientene i en situasjon der ikke bare forventet prognose betyr noe for verdien av ny behandlingsmulighet, men også hvordan en ny behandling påvirker sannsynligheten for ulike nivåer på både leveår og helse relatert livskvalitet.

Et stilisert eksempel kan belyse dette:

Tekstramme 5.1: Mer enn forventet QALY – et eksempel

Anta at eksisterende behandling gir en relativt sikker, men svak forlengelse av levetiden for en pasientgruppe. Det dukker opp en ny behandling som kan vise til en potensielt svært god behandlingseffekt (overlevelse). Usikkerheten anses imidlertid som stor, og kliniske eksperter vurderer sannsynligheten for et godt resultat som relativt lav. Hvis god effekt uteblir, er det ingen respons overhodet.

Her kan den forventede QALY-gevinsten av ny behandling være tilnærmet null: Med eksisterende behandling oppnås en marginal forbedret overlevelse med relativt stor sannsynlighet, mens ny behandling gir en kraftig forbedret overlevelse med liten sannsynlighet. Med mindre legemiddelfirmaet som har utviklet den nye behandlingen tilbyr samme behandlingstkostnad (pris) som den eldre behandlingen, vil forventet ICER bli for høy til å forsvare innføring. Dette til tross for at mange pasienter foretrekker den nye behandlingen.

¹⁸ Med unntak av systematisk risiko, med pandemi som det kanskje mest nærliggende eksempel.

I dette eksemplet utvider den nye behandlingen utfallsrommet i positiv retning, uten å gi økt forventet QALY, men dette er en usikkerhet som ikke påfører helseforetakene eller pasientene en risikokostnad sammenlignet med det langt sikrere alternativet. Tvert imot er dette en usikkerhet som tilfører verdi for pasientene, sammenlignet med det beste alternativet. Vi mener selvfølgelig ikke at dette betyr at nye behandlinger alltid skal innføres. Vi slår imidlertid fast at den nye behandlingen tilfører en verdi som i dette eksemplet er større enn det differansen i forventet QALY alene får frem.

Effektusikkerhet trekker ikke i seg selv ned verdien av behandlingen. Det avgjørende er hvilken forventet helsegevinst den nye behandlingen gir og hvordan den bidrar til å redusere pasientenes risiko for helsetap. Når prioriteringsmeldingen (Meld. St. 34 (2015–2016)) slår fast at «*stor usikkerhet knyttet til dokumentasjon og beregningsmetoder skal, alt annet likt, gi lavere prioritet*», legges det til grunn et prinsipp som ikke kan begrunnes i standard økonomisk teori.¹⁹

Usikkerhet knyttet til behandlingseffekt av en ny behandling vil ikke i seg selv påføre helseforetakene (eller staten) en kostnad. Den beslutningsrelevante risikoen kommer først frem når vi ser hvordan nye behandlinger påvirker pasientenes forventede nytte. En slik konklusjon leder ikke frem til en enkel handlingsregel for håndtering av usikkerhet, men den dreier oppmerksomhet bort fra vurdering av usikkerhet av en ny behandling til en vurdering av hvordan en ny behandling påvirker både forventet helse og pasientenes helseisikoksporing, sammenlignet med eksisterende behandlingsmuligheter.

5.3 «Value of hope»

Befolkningen har risikoaversjon i sin vurdering av fremtidig helse og levealder, og det har konsekvenser for hvordan vi verdsetter nye, men usikre behandlingsmetoder. Generelt vil risikoaversjon forsterke alvorlighetskriteriet, som har en viktig selvstendig rolle i metodevurderingene (Lakdawalla & Phelps, 2020). Metoder som behandler pasienter med alvorlige diagnoser skal ha høyere terskelverdi for forventet ICER enn behandlinger som retter seg mot mindre alvorlige diagnoser, slik Magnussen-arbeidsgruppen også anbefalte (Magnussen, 2015).

En annen viktig konsekvens er at behandlinger som skyver sannsynlighetsfordelingen i retning av mer positive helseutfall, enten overlevelse eller forbedret helsekvalitet, bør få økt prioritet selv om forskjellen i effekten på forventet helsegevinst skulle være relativt beskjeden (Lakdawalla & Phelps, 2020).

Lakdawalla mfl. (2012) presenterer resultater basert på spørreundersøkelser blant kreftpasienter. Kreftpasienter ble stilt overfor to behandlingsstrategier. Deltakerne ble vist sentrale trekk ved overlevelsesprofil for de håpefulle behandlingene, inkludert gjennomsnittlig overlevelse og sannsynligheten for å dø innenfor bestemte tidsrammer, kalibrert til kliniske bevis for kreftdiagnosen til pasientene. I hver undersøkelsesarm sammenlignet deltakerne den «håpefulle» behandlingen med en hypotetisk behandling («sure bet») som ga samme gjennomsnittlige overlevelse, men der døden forekommer med 100 prosent sikkerhet ved den gjennomsnittlige overlevelsestiden. Pasienter som velger den håpefulle behandlingen må altså akseptere at det er en sannsynlig for at de dør raskere enn med «sure bet»-alternativet. 77 prosent av de spurte foretrakk den håpefulle behandlingen.

¹⁹ Hvis det med dette siktes til at dokumentasjonsgrunnlaget er så svakt at det ikke en gang lar seg gjøre å anslå forventet verdi eller å etablere et skjønsmessig «midtpunkt» (se kapittel 8), er det rimelig at behandlingen gis lavere prioritet (alt annet gitt). Det er imidlertid et ytterpunkt, som ikke bør forveksles med stor effektusikkerhet som sådan.

En annen antakelse som leder til et tilsvarende resultat, er at pasientene har såkalt «rank-dependent utility». Her antas det at pasientene velger subjektive sannsynligheter i tråd med utfallene de ønsker seg. Et enkelt eksempel kan illustrere effekten av slike preferanser hos pasientene.

Tekstramme 5.2 Value of hope – rank-dependent utility

La oss anta at det med eksisterende behandling av en alvorlig kreftdiagnose er to utfall: QALY på 1 eller QALY på 4, med lik sannsynlighet 0.5. Forventet QALY, basert på klinisk erfaring og ekspertise er dermed 2.5. Pasienter med denne diagnosen håper alle på det beste utfallet, og med rank-dependent preferanser påvirker det deres subjektive oppfatning av sannsynligheten (for «akkurat meg»). Pasientens håp om det beste utfallet gjør at den subjektive vekten oppjusteres, f.eks. til 0.7, med en forventet QALY lik 3.1.

Nå dukker det opp en ny behandling som øker utfallsrommet, slik at det er tre mulig utfall: QALY er 1, 4 eller 20. De få kliniske studiene tilsier at det er en liten sannsynlighet for en QALY på 20. Ekspertene anslår den til 0.1, og lik sannsynlighet på 1 og 4 (dvs. 0.45). Ekspertenes forventet QALY med ny behandling er dermed 3.25, en moderat øning fra 2.5. Pasientenes oppmerksomhet derimot flyttes nå fra utfallet 4 til 20, med den konsekvens at de vurderer sannsynligheten for dette utfallet høyere, f.eks. til 0.5. Et av de to dårligere utfallene regner de med inntreffer med sannsynlighet 0.5, men blant disse dårligere utfallene er 4 det beste. Fremfor 0.45, får denne derfor en sannsynlighet som ligger svært tett på 0.5, slik at nærmest neglisjerer det aller dårligste utfallet. Det gir en forventet QALY, sette fra pasientene ståsted, på 12.²⁰

Det er åpenbart vanskelig å anslå den kvantitative betydningen av slike faktorer. I praksis vil helseforetakene måtte vurdere dette som ikke-prissatte effekter som underkastes kvalitative vurderinger. I våre anbefalinger peker vi på behovet for å systematisere fremstillingen av slike vurderinger i metodevurderingene, slik at de bedre kan støtte helseforetakenes beslutning, som må baseres på en kombinasjon av kvantitativ og kvalitativ informasjon.

5.4 Oppsummering

Gjennom sitt mandat eksponeres helseforetakene overfor risiko som ikke lar seg diversifisere bort, men det er ikke usikkerhet i behandlingseffekten av nye metoder som er kilden til denne risikoen. I kraft av sitt mandat speiler helseforetakene risikoeksponering befolkningens og pasientenes risiko knyttet til fremtidig helse og levealder.

Det har konsekvenser for hvordan nye, men usikre behandlingsmetoder for sjeldne og alvorlige sykdommer bør vurderes. Generelt vil risikoaversjon og helsetapsaversjon forsterke alvorlighetskriteriet, slik at metoder som behandler pasienter med alvorlige diagnoser bør ha høyere terskelverdi for forventet ICER enn behandlinger som retter seg mot mindre alvorlige diagnoser (Lakdawalla & Phelps, 2020).

²⁰ I Eide, Strøm og von Simpson er det vist at atferden blant potensielle skattesnytere best kan forklares med en rank-dependent nyttemodell, og hvor potensielle skattesnytere øker den subjektive sannsynligheten for å bli tatt til godt over den faktiske, (Eide, von Simson, & Strøm, 2011).

Forventet QALY og forventet ICER skal fremdeles være utgangspunktet for prioriteringer, men terskelverdiene bør hensynta at ulike pasientgrupper har ulik risikoeksponering, f.eks. på grunn av variasjoner i alvorlighet. Slik kan «alvorlighet» i dagens prioriteringskriterier gis en direkte begrunnelse i befolkningens risikoaversjon, med differensierte terskelverdier.

Det er ikke usikkerhet knyttet til selve behandlingsutfallet som påfører helseforetakene kostnad. Det er hvordan den nye behandlingen påvirker helserisikoen for pasientene som berøres, både dem som eventuelt får en slik ny behandling og pasientene som eventuelt får et redusert tilbud som følge av begrensede budsjetter (alternativkostnaden), som er viktig å fange opp.

6 Håndtering av usikkerhet i dagens metodevurderinger

Vi har sett nærmere på en del utvalgte metodevurderinger der usikkerhet på ulike måter spiller en sentral rolle. Formålet har vært å belyse mer konkret hvordan usikkerhet presenteres i metodevurderingene og hvordan usikkerhet eventuelt påvirker konklusjonene. Vårt formål er ikke å evaluere de statistiske analysene, inkludert sensitivitetsanalysene og valg av parametriske funksjoner, ei heller å foreta selvstendige vurderinger av hva som er mest sannsynlige effekter eller utfall eller hva som er en rimelig vekting av mulige utfall for å fastsette forventet effekt.

Vi bruker de utvalgte metodevurderingene til å finne konkrete eksempler på den typen usikkerhet som vil kjennetegne nye og innovative behandlinger, og beskrive hvordan disse håndteres i metodevurderingene.

Vi har sett på utvalgte metodevurderinger, der sentrale usikkerhetsområder er knyttet til fravær av kontrollarm, ekstrapolering og engangsbehandling med potensiell langvarig effekt. I kapittel 8 kommer vi med egne anbefalinger om hvordan sentrale usikkerhetsfaktorer bør håndteres og fremstilles.

Casene er oppsummert og nærmere omtalt i vedlegg B, sammen med bruttoutvalget av case tilsendt av oppdragsgiver.

6.1 Fravær av kontrollarm

I henhold til retningslinjene for hurtig metodevurdering er hovedregelen for valg av komparator at det er de alternativene som mest sannsynlig vil bli helt eller delvis erstattet hvis det nye legemidlet tas i bruk (Statens legemiddelverk, 2020a). Dette kan være dagens etablerte praksis eller den behandlingen som er mest brukt, annen behandling enn legemidler (f.eks. kirurgi), forebygging, kurativ behandling, lindrende behandling eller «vent-og-se» tiltak. Kun unntaksvis er komparator ingen behandling.

Når det ikke er klart hva som er det mest brukte alternativet, men hvor det finnes flere nye brukte alternativer, angir retningslinjene at man bør inkludere flere sammenligningsalternativer. Dersom komparator ikke tidligere er vurdert av Statens legemiddelverk, eller den er tidligere vurdert som ikke kostnadseffektiv, bør analysen støttes av en tilleggsanalyse.

I flere metodevurderinger er det usikkerhet knyttet til data for komparator. Dette er særlig i saker der data er basert på en-armede studier, mens komparator hentes fra «prospektiv real world evidence»-studie/observasjonsstudier (RWE) eller justert indirekte sammenligning²¹. I flere av disse sakene har Legemiddelverket ikke estimert kostnadseffektivitet eller konkludert. Vi vil under presentere to eksempler på denne typen saker.

²¹ Om justert indirekte sammenligning sier retningslinjene for metodevurderinger at «Dersom det ikke finnes effektdata fra direkte sammenligning mellom intervensjonen og relevant komparator, kan det gjøres indirekte sammenligninger. Dette

6.1.1 Imbruvica

Ibrutinib (Imbruvica) er et legemiddel til behandling av residiverende eller refraktært mantelcellelymfom (MCL), som er en type non-Hodgkins lymfom (lymfekreft). Om lag 46 pasienter diagnostiseres hvert år i Norge. I 2016 ble det gjort en metodevurdering av legemiddelet (Statens legemiddelverk, 2016). I metodevurderingen fremgår det at det mangler sammenlignende data (direkte og indirekte) mot de mest relevante behandlingsalternativene i norsk klinisk praksis. Legemiddelfirmaet brukte derfor en «real world evidence»-studie/observasjonsstudier (RWE), der en samling av ulike kliniske data fra 25 pasienter med MCL behandlet ved Skåne Universitetssykehus over en 13-årsperiode, som proxy for effekten av komparatorene, ble vurdert opp mot en enarmet studie av ibrutinib.

Legemiddelverket skrev i metodevurderingen at det ikke er tvil om at ibrutinib har god klinisk effekt, men at det ikke er mulig å anslå størrelsen på mereffekten i forhold til relevante komparatorer. Legemiddelverket viser til at det er «ekstrem usikkerhet» i komparatordataene som inngår i modellen og at de derfor ikke har tiltro til analysen.

Beslutningsforum konkluderte i 2017 at ibrutinib (Imbruvica) ikke innføres til behandling av voksne pasienter med residiverende eller refraktær mantelcellelymfom (Nye Metoder, 2021b). Dette ble begrunnet med at kunnskapsgrunnet er ikke tilstrekkelig til å beregne effektforskjeller mellom ulike behandlinger, og at det derfor ikke har vært mulig å beregne kostnadseffektivitet. Produktet er ikke innført til aktuell pasientgruppe i Norge, som et av få land i Europa, ifølge legemiddelfirmaet. I en metodevurdering fra 2018 vurderer NICE i likhet med Legemiddelverket at indirekte sammenligninger medfører betydelig usikkerhet og at mereffekten av legemiddelet er usikkert, men gjør samtidig en vurdering av ICER med en verbal vurdering av hvor sannsynlig det er at ICER er innenfor det som normalt vurderes som kostnadseffektivt (NICE, 2018a).

6.1.2 Bavencio

Avelumab (Bavencio) er en type immunterapi til behandling av metastatisk merkelcellekarsinom (MCC), som er en sjelden, aggressiv type hudkreft med høy sannsynlighet for spredning.

Metoden ble vurdert av Legemiddelverket i 2018 og fikk «nei» i Beslutningsforum samme år (Nye Metoder, 2021c). Legemiddelverket vurderte den gang at prisen var for høy og dokumentasjonen for dårlig til å vurdere kostnadseffektiviteten (Statens legemiddelverk, 2018). Innsendt dokumentasjon var basert på en enarmet fase II-studie, og det ble gjort en naiv sammenligning med data hentet fra en ikke-robust observasjonsstudie. Legemiddelverket godtok ikke hoveddokumentasjonen i form av relativ effekt bygget på «real world data» (RWD). Legemiddelverket viste til gjeldende retningslinjer hvor det spesifiseres at «real world data» (RWD) kan anvendes for å støtte dokumentasjonen for relativ effekt, men RWD kan ikke være (det eneste) grunnlaget som etablerer den relative effektstørrelsen.

Legemiddelfirmaet viste i sin kommentar til metodevurderingene (Merck/Pfizer Alliance, 2018) at metastatisk merkelcellekarsinom er en svært sjelden sykdom og at det medisinske samfunnet anser det

kan blant annet være parvise justerte indirekte sammenligninger, nettverksmetaanalyser (NMA) eller andre validerte metoder. Ved indirekte sammenligninger skal de utvalgte studiene/datakildene evalueres kvantitativt og kvalitativt.» (Statens legemiddelverk, 2020a, s. 19)

som uetisk å gjennomføre randomiserte studier. Videre viste de til at legemidlet er innført til behandling av metastatisk merkelcellekarsinom i flere land.

Legemiddelfirmaet opplyser at både NICE i UK beregnet ICER og at Rådet for nye terapier (NT-rådet) i Sverige vurderte Bavencio som kostnadseffektiv basert på samme datagrunnlag som Legemiddelverket fikk tilsendt. Metoden ble innført i begge land. NICE i UK peker i en metodevurdering fra 2018 på at den kliniske effekten og kostnadseffektiviteten er høyst usikker og beregner et mest sannsynlig intervall for ICER, samtidig som det bemerkes at ICER også kan ligge under eller over dette (NICE, 2018b). I UK er det gitt betinget tilgang med krav om oppfølging for en del av pasientpopulasjon. Også i Sverige vurderte NT-rådet at det var behov for flere studier for å øke påliteligheten til effektdata (NT-rådet, 2021).

I 2020 gjennomførte Legemiddelverket en ny metodevurdering av Bavencio til andrelinjebehandling av metastatisk merkelcellekarsinom, på bakgrunn av oppdaterte studiedata, nytt pristilbud, og resultat fra nye analyser (Statens legemiddelverk, 2020b). Legemiddelverket viste til at metastatisk merkelcellekarsinom er en sjelden sykdom, og Legemiddelverket aksepterer at det er vanskelig å skaffe god effektokumentasjon. Legemiddelverket viser til at det er etablert god klinisk effekt, men at det er det er krevende å etablere et relativt effektestimert mot dagens kliniske praksis. Legemiddelverket gjennomførte derfor en utforskende analyse av kostnadseffektiviteten og rekke scenarioanalyser med utgangspunkt i denne. Avhengig av scenario varierer ICER med -33 pst. til 4 506 pst. fra Legemiddelverkets beregning av ICER i den eksplorative analysen. Legemiddelverket påpeker at de fleste scenarioene må ses på som like sannsynlige som den eksplorative analysen, samt at scenarioanalysene ikke fanger opp skjevheter knyttet til observasjonsstudien, og dermed heller ikke opp usikkerheten i effektestimertene. Legemiddelfirmaet er i sin kommentar til metodevurderingen uenig i at alle scenarioene er like sannsynlige.

Beslutningsforum vedtok i 2020 at Avelumab (Bavencio) innføres til andrelinjebehandling av metastatisk merkelcellekarsinom.

6.2 Ekstrapolering

Ved behandling av pasienter med alvorlige diagnoser med høy dødelighet, slik tilfellet er for mange kreftformer, vil sentrale utfallsmål være progresjonsfri overlevelse (med den engelske forkortelsen PFS) og totaloverlevelse (med den engelske forkortelsen OS). Siden studier som skal dokumentere effekt av en ny behandling vil strekke seg over en tidsbegrenset periode, er det behov for å anslå utviklingen i både PFS og OS utover observasjonsperioden. Oppfølgingstiden for en pasientgruppe kan for eksempel være 15 måneder, og på det tidspunktet kan en observere andelen av behandlede pasienter som er progresjonsfrie og andelen som fremdeles lever. For å vurdere den fulle effekten av behandlingen må det gjøres forutsetning om hvordan disse andelene utvikler seg etter de 15 oppfølgingsmånedene. I mange tilfeller er denne formen for ekstrapolering svært avgjørende for den helseøkonomiske analysen (kostnad per QALY).

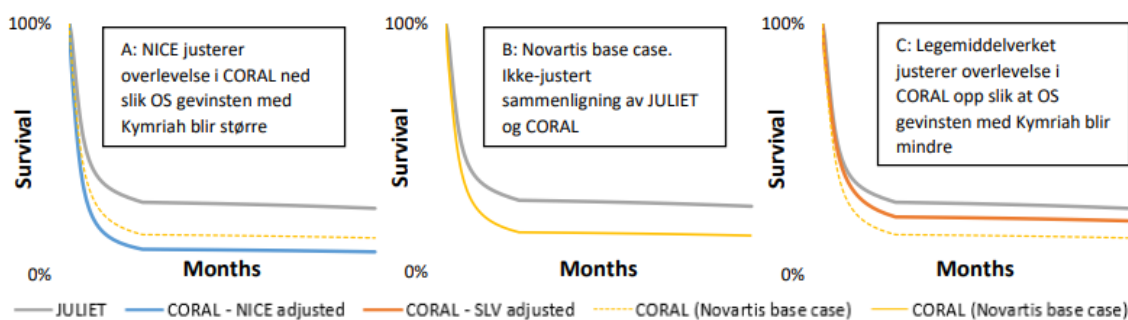
Siden vi er på jakt etter effekten av behandlingen sammenlignet med eksisterende behandling (komparator), må slike framskrivinger av utfallsmålene foretas både for den nye behandlingen og for komparator. Vi har sett på flere metodevurderinger der forutsetningene i ekstrapoleringen står sentralt, og der legemiddelfirmaet og Legemiddelverkets vurderinger er ulike.

6.2.1 Kymriah²²

I 2018 ble det utført en enkel metodevurdering av legemiddelet Kymriah, som markedsføres av Novartis (Statens legemiddelverk, 2019a). Kymriah er en form for immunterapi (Cart-T behandling) for pasienter med en sjelden og svært alvorlig form for lymfekreft. Effektiviteten baserte seg på en enarmet fase-II studie med 167 innrullerte pasienter. En annen randomisert fase III-studie av to andre etablerte behandlinger ble benyttet som sammenligningsgrunnlag. Her er det stor usikkerhet knyttet til effekten, både fordi det må gjøres forutsetninger om langtidseffekter på overlevelse basert på erfaringene fra få pasienter som er fulgt over en tidsbegrenset periode og fordi det må gjøres forutsetninger om overlevelseshastigheter for tilsvarende pasienter dersom de hadde fått den alternative behandlingen.

I rapporten gis det en omfattende diskusjon av forutsetningene, der Legemiddelverket argumenterer for andre forutsetninger enn de som opprinnelig lå til grunn i analysene som Novartis presenterer. Tilsvarende vurderinger gjøres i andre land, og i sin kommentar til metodevurderingen illustrer Novartis hvordan tre miljøer – NICE i England, Novartis og Legemiddelverket – ender opp med ulike framskrivinger av overlevelse basert på det samme tilgjengelige datamateriale.

Figur 6.1 Ulike framskrivinger av Kymriah



Kilde: Statens legemiddelverk (2019)

Legemiddelverkets forutsetninger gir en høyere overlevelse i den såkalte komparatoren (i figuren omtalt som CORAL-studien) enn det som følges av både Novartis og NICE sine forutsetninger. Vi tar ikke stilling til hvilke av disse framskrivingene som fungerer best som «base case», men illustrasjonen viser tydelig at der er stor usikkerhet.

Forutsetningene som gjøres har store konsekvenser for de helseøkonomiske beregningene. Basert på Novartis sine forutsetninger var kostnaden per QALY 0,96 mill. kroner, men med Legemiddelverkets forutsetninger øker den til 1,77 mill. kroner. Selv om ikke hele denne differansen mellom Novartis og Legemiddelverkets kostnad per QALY tilskrives forskjellige antakelser om overlevelseshastigheter, har den stor innvirkning på resultatene.

Metodevurderingsrapporten er transparent i den forstand at både legemiddelfirmaets og Legemiddelverkets forutsetninger og beregninger rapporteres. Legemiddelverkets konklusjon og anbefaling baseres imidlertid (naturlig nok) på Legemiddelverkets forutsetninger. Selv om det er stor usikkerhet, slik

22

Legemiddelverket selv fastslår i rapporten, gis det ingen vurdering av mulig utfallsrom – over og under det som presenteres som Legemiddelverkets foretrukne alternativ.

Det listes opp flere alternative scenarier, der noen av forutsetningene endres, men uten å gi en skjønnsmessig vurdering av hvor rimelige slike alternativer er sammenlignet med hovedalternativet til Legemiddelverket. Ingen av scenariene inkluderer antakelser som bringer kostnadene per QALY ned på nivå med Novartis anslag.

Legemiddelverket begrunner sine antakelser ofte med henvisning til det de mener ikke er riktige antakelser i legemiddelfirmaets analyse.

6.2.2 Zejula

Zejula markedsføres av GSK og er et legemiddel til behandling av eggstokkreft, egglederkreft og bukhinnekreft hos pasienter med tilbakefall på platinabasert kjemoterapi. Rapporten med hurtig metodevurdering ble publisert våren 2020, der Legemiddelverket konkluderer med at det er svært stor usikkerhet knyttet til anslagene på kostnaden per QALY, og at dette først og fremst skyldes det usikre grunnlaget som overlevelsesratene bygger på (Statens legemiddelverk, 2020c). En viktig kilde til denne usikkerheten skyldes at studiene av Zejula ikke gjorde det mulig å vurdere direkte effekten på totaloverlevelse. Her måtte man i stedet basere seg på studier av et annet virkestoff. Studien gjorde det mulig å vurdere effekten på progresjonsfri overlevelse sammenlignet med komparatoren («vente og se»), måtte det altså gjøres mer usikre forutsetninger om effekten på totaloverlevelse. Igjen ser vi at disse forutsetningene har stor betydning for anslagene på kostnader per QALY.

Legemiddelverket viser hvordan ulike forutsetninger gir ulike kostnader per QALY, men velger også her sitt foretrukne alternativ uten å vurdere rimeligheten (sannsynligheten) av andre utfall. I sin kommentar til rapporten kommenterer legemiddelfirmaet det slik:

«Vi vil imidlertid understreke at usikkerheten i OS: PFS²³ går begge veier; tallet kan være både større og mindre enn «1». GSK mener at dersom «1» er den verdien Legemiddelverket mener er mest sannsynlig, synes vi det er veldig underlig at denne samme verdien beskrives som ekstremt usikker. I så tilfelle burde Legemiddelverket heller fulgt prinsippene fra samfunnsøkonomisk veileder om å bruke verdier basert på forventningsverdier; «1» er da et vektet snitt av mulige utfall (forventningsverdi) som er både høyere og lavere enn «1». Ved å benytte det vektete snittet av mulige utfall inkluderes usikkerheten direkte i analysen. Når man ikke vet, og usikkerheten går begge veier, er dette en rimelig tilnærming. Slik det er nå brukes det «1» som det tallet Legemiddelverket mener er mest sannsynlig, men beskrives likevel å være for usikkert til at det egentlig kan brukes.» (Statens legemiddelverk, 2020c)

I 2020 vedtok Beslutningsforum at Niraparib (Zejula) kan innføres til vedlikeholdsbehandling av pasienter med tilbakefall av BRCA-negativ, platinasensitiv, høygradig serøs kreft i eggstokkepitel eller eggleder eller primær bukhinnekreft, med respons (fullstendig eller delvis) på platinabasert kjemoterapi (Nye Metoder, 2021d).

²³ Forholdet mellom totaloverlevelse (OS) og progresjonsfri overlevelse (PFS)

I en metodevurdering fra 2021 vurderer NICE i UK i likhet med Legemiddelverket at overlevelsesraten er svært usikker og at deres foretrukne ICER er høyere enn det som normalt ble vurdert som kostnads-effektivt (NICE, 2021). Derfor ble ikke legemiddelet anbefalt til rutinebruk i den nasjonale helsetjenesten, men er innført innenfor rammene til Cancer Drug Fund. Sistnevnte finansierer legemidler der det er vurdert et potensiale for at prioriteringskriteriene for rutinebruk er oppfylt, men der det er behov for mer informasjon om effektivitet. Også TLV i Sverige viser til at den primære usikkerheten er relativ effekt på totaloverlevelse, og at forholdet mellom progresjonsfri overlevelse og totaloverlevelse er svært usikker. Betydningen av dette for forholdet mellom nytte og kostnader belyses med sensitivitetsanalyser. Etter dialog med legemiddelfirmaet og landstingene i Sverige, som resulterte i lavere kostnader for bruk av Zejula, vurderer TLV at nytten står i forhold til kostnaden (TLV, 2019).

6.3 Engangsbehandling

En annen form for krevende ekstrapolering oppstår ved genterapi, der pasienter kan få en engangsbehandling i ung alder med en potensiell langvarig eller livsvarig effekt. Slike genterapier retter seg mot små pasientpopulasjoner med en spesifikk genmutasjon som gis en enkelt dose med høye forhåndskostnader og som allerede omtalt, har fordeler som teoretisk sett skal vare lenge – kanskje livet ut. Selv om genterapier har slike særtrekk argumenterer Drummond mfl. (2019) for at disse lar seg evaluere med de helseøkonomiske modellene som brukes mer generelt i metodevurderingene. De peker imidlertid på behovet for en egen sjekklister når genterapier skal metodevurderes. Denne omtaler vi nærmere i våre anbefalinger i kapittel 8.

6.3.1 Luxturna

Luxturna, som markedsføres av Novartis, er et eksempel på ovennevnte. Luxturna er et genterapiprodukt til behandling av synstap på grunn av arvelig retinal dystrofi som skyldes mutasjoner i RPE65-genet. Disse mutasjonene hindrer netthinnen i å lage et protein som er nødvendig for synet. Mennesker med mutasjon i RPE65-genet blir født med nedsatt syn og blir til slutt blinde. Virkestoffet i Luxturna er et modifisert virus som inneholder en normal kopi av RPE65-genet. Etter injeksjon leverer viruset genet til cellene i netthinnen slik at denne normale genkopien kan brukes til å produsere det manglende proteinet. Det finnes ingen behandling som kan bremse synstapet ved arvelige retinal dystrofi i dag. Dagens tilbud er ulike synshjelpemidler og hjelp til mestring av synshandicap. Gitt sykdommens sjeldne natur er det relativt små studier som er gjennomført, og oppfølging i komparatorarm (BSC) i kun ett år.

I 2020 ble det publisert en hurtig metodevurdering av Luxturna (Statens legemiddelverk, 2019b). I rapporten peker Legemiddelverket på at beregningene av kostnadseffektivitet er svært usikre. Legemiddelverket viser til to hovedkilder til usikkerhet i modellen: modellstrukturen og flere parametere hvor det er vanskelig å estimere en realistisk verdi fordi det mangler kliniske data. Det er særlig usikkerhet om langtidseffekten av Luxturna (grunnet studier med få pasienter over relativt kort tid) og i hvilken grad pasienter som er behandlet vil oppleve synstap på lang sikt. I tillegg viser Legemiddelverket til at det mangler data på helserelatert livskvalitet for personer med synstap på grunn av RPE65-mutasjoner – på kort og lang sikt, og med og uten behandling med Luxturna. Legemiddelverket mener at den innsendte helseøkonomiske modellen er lite egnet til å gjøre en troverdig, kvantitativ beregning av alvorlighet.

Legemiddelverket har gjort en egen analyse der de endrer noen av forutsetningene fra legemiddelfirmaets modell. Blant annet legges det til grunn en effektvarighet på 15 år, mot 50 år i legemiddelfirmaets modell, men samtidig antas det en langsommere progresjon av synstap i VN-armen enn det Novartis har gjort (endret fra 25 % til 50 % langsommere enn naturlig sykdomsforløp). Dette gir en merkostnad sammenlignet med dagens tilbud på 2,4 mill. kroner per vunnet QALY. Legemiddelfirmaets beregning av merkostnad er på 1,1 mill. kroner per vunnet QALY. Legemiddelverket har laget alternative scenarier ved å endre variabler enkeltvis og gjort forsøk med enkle endringer i modellen for å utforske usikkerheten. Legemiddelverket påpeker at deres hovedanalyse kan være optimistisk, fordi modellen ikke tar høyde for økning i livskvalitet på grunn av adaptasjon en tid etter synstap/blindhet, og heller ikke at ubehandlede områder av retina vil degenerere i takt med naturlig sykdomsforløp hos pasienter som er behandlet med Luxturna. Samtidig vurderer Legemiddelverket at resultatet også kan være konservativt om det skulle vise seg at behandling med Luxturna bevarer deler av synsfunksjonen i lang tid utover de 15 årene som Legemiddelverket har lagt til grunn i sin hovedanalyse.

Samtidig peker Legemiddelverket på at Luxturna er til behandling av en liten pasientgruppe med alvorlig sykdom hvor det kan være vanskelig å gjennomføre en tradisjonell, randomisert kontrollert studie av effekt og at det kan derfor aksepteres et lavere krav til dokumentasjon.

Beslutningsforum for nye metoder fattet i april 2021 en betinget beslutning om innføring av Luxturna til behandling av Lebers medfødte synstap knyttet til mutasjoner i RPE65-genet, med henvisning til usikkerhet om langtidseffekten og høy pris. Blant annet skal alle pasienter som får behandlingen følges opp over tid og inngå i et kvalitetsregister, og det skal gjøres en ny vurdering etter senest fire år. (Nye Metoder, 2021e)

Huygens mfl. (Methodological Challenges in the Economic Evaluation of a Gene Therapy for RPE65-Mediated Inherited Retinal Disease: The Value of Vision, 2021) sammenstiller fire forskjellige vurderinger av denne behandlingen. De fire variantene var ICER i USA, NICE i England, ZIN i Nederland og en publisert evaluering av Johnson med flere (2019). Tabellen nedenfor sammenstiller forskjeller i antakelser i disse fire ulike metodeevalueringene, og er kopiert direkte fra deres artikkel.

Tabell 6.1 Vurderinger av Luxturna

Table 1 Model characteristics and settings

Item	US ICER	US Johnson et al.	UK	The Netherlands
Model structure	One alive state with varying visual impairment based on exponential function and one death state	Five alive states with varying visual impairment and one death state	Five alive states with varying visual impairment and one death state	Five alive states with varying visual impairment and one death state
Health states based on average or best-seeing eye	VA in 'best-seeing eye' and VF in 'average eye'	Worst of VA and VF in 'average eye'	Worst of VA and VF in 'average eye'	Worst of VA and VF in 'best-seeing eye'
Effectiveness in first years after VN treatment based on observed data	Adjusted change in VA and VF based on RCT (original intervention arm only)	Transitions in intervention and control arm based on RCT (original intervention arm only)	Transitions in intervention and control arm based on RCT (original intervention arm only)	Transitions in intervention and control arm based on RCT (original intervention arm and cross-over from control arm)
Long-term effectiveness based on extrapolation of observed data	10 years, followed by 10-year waning period from full treatment effect to natural history (i.e. no treatment effect)	Lifetime, i.e. > 70 years	40 years, followed by natural history (i.e. no treatment effect)	20 years, followed by natural history (i.e. no treatment effect)
Health-related quality-of-life source	TTO in patients from a different patient population (older patients with diabetic retinopathy) [14]	Proxy-based indirect utility assessment (EQ-5D-5L filled out by rehabilitation experts [<i>n</i> = 6] based on patient descriptions and scored using the van Hout et al. algorithm) [15, 16]	Proxy-based indirect utility assessment (HUI-3 filled out by rehabilitation experts [<i>n</i> = 6] based on patient descriptions)[15]	Proxy-based indirect utility assessment (EQ-5D-5L filled out by rehabilitation experts (<i>n</i> = 6) based on patient descriptions and scored using the Dutch EQ-5D-5L tariff) [15, 17]
Discounting	3.0% costs and effects	3.0% costs and effects	3.5% costs and effects	4.0% costs and 1.5% effects
Cycle length	1 year	1 year	1 year	1 year
Time horizon	Lifetime	Lifetime	Lifetime	Lifetime
List price of VN	US\$850,000	US\$850,000	US\$817,880 (£613,410)	US\$814,640 (€690,000)

HUI Health Utility Index, *TTO* time trade-off, *UK* United Kingdom, *US* United States, *US ICER* United States Institute for Cost-Effectiveness Research, *VA* visual acuity, *VF* visual field, *VN* voretigene neparvovec

Kilde: Hentet direkte fra Huygens mfl. (2021)

6.4 Oppsummering

I dette kapitlet har vi sett nærmere på et utvalg metodevurderinger og hvordan de håndterer og behandler usikkerhet. Legemiddelverket formidler usikkerheten på særlig tre måter:

1. Legemiddelverket peker på uenighet mellom legemiddelfirmaet og Legemiddelverket knyttet til sentrale antakelser. Dette kan både være knyttet til selve modellen og forutsetninger.
2. Legemiddelverket peker på behov for oppdatert og mer informasjon. I en av metodevurderingene vurderer Legemiddelverket at det på grunn av usikkert kunnskapsgrunnlag ikke er mulig å anslå mereffekter og dermed ICER.
3. Gjennom scenarioanalyser, ved at ICER beregnes for ulike, alternative forutsetninger.

I metodevurderingene argumenterer Legemiddelverket for sine forutsetninger, og presenterer det som det foretrukne alternativet, med en tilhørende ICER. Metodevurderingene inneholder scenarioanalyser, der ulike utfall presenteres og effekten på ICER beregnes. I rapportene tar imidlertid ikke Legemiddelverket stilling til hvor sannsynlig disse ulike utfallene er eller rangerer dem basert på sannsynlighetsvekter/beregner forventningsverdier, eller gjør en kvalitativ vurdering av muligheten for ulike utfall. Det er dermed uklart hvordan det foretrukne alternativet står sammenlignet med andre mer pessimistiske og mer optimistiske utfall. Dette kan gjøre det mer krevende å behandle de ulike casene på en systematisk og lik måte. Det gjøres heller ikke en vurdering av verdien av å innhente mer informasjon, sammenlignet med kostnadene.

Vi har også sett nærmere på hvordan de samme casene er vurdert i andre land, primært i UK og Sverige. I noen av sakene legger man til grunn til dels ulike forutsetninger i metodevurderingene på tvers av land, som har betydning for resultatene og beregnet ICER. Dette illustrerer at det er stor usikkerhet i metodevurderinger, men denne usikkerheten håndteres og belyses noe ulikt mellom landene. I noen av sakene der Legemiddelverket ikke vil konkludere eller beregne ICER på grunn av stor usikkerhet, har NICE i UK og/eller TLV i Sverige beregnet ICER. NICE gjør her en vurdering av hvor sannsynlig det er at ICER er innenfor det som kan vurderes som kostnadseffektivt. Det synes også som at andre finansierings- og avtaleformer påvirker hvor stor grad av usikkerhet som aksepteres.

7 Kontrakter og avtaleformer

Siden innovative terapier kan være kostbare og ofte kommer med stor usikkerhet knyttet til behandlingseffekt, har helsemyndighetene i en rekke land forhandlet frem nye former for prisavtaler med legemiddelfirmaene. Hovedskillet går mellom avtaler som skal håndtere de svært høye kostnadene gjennom korte behandlingsforløp (finansielle avtaler) og avtaler som skal håndtere stor usikkerhet om behandlingseffekten (resultatbaserte avtaler).

Finansielle avtaler kan påvirke helseforetakene og statens usikkerhet knyttet til utviklingen i totale behandlingstkostnader. Hvis det er usikkert hvor mange pasienter som vil falle inn under behandlingskriteriene, kan det avtales volumbaserte enhetspriser som avhenger av antall pasienter som behandles, evt. med et tak på samlet kostnad for kjøper. Det kan også være avtaler der den avtalte prisen, f.eks. for en engangsbehandling, betales i mindre avdrag over en lengre periode. En slik avtale reduserer ikke usikkerheten for kjøper, men påvirker løpende utgifter. Vi utelukker ikke at finansielle avtaler kan være formålstjenlige, og da kanskje først og fremst som følge av finansierings- og budsjettstyringen av helseforetakene.

Vi avgrenser oss imidlertid til resultatbaserte avtaler. Slike avtaler fremstår mer som et direkte svar på den usikkerheten som står sentralt i denne rapporten. Flere land har tatt i bruk resultatbaserte avtaler, og de regionale helseforetakene har nylig åpnet opp for forhandlinger om slike avtaler også her i Norge.²⁴

Hvilken rolle bør slike avtaler spille fremover, og på hvilken måte fremstår resultatbaserte avtaler som en effektiv måte å håndtere usikkerheten på? Frem til nå har vi vektlagt hvordan usikkerhet best bør analyseres og beskrives i beslutningsgrunnlaget for innføring av nye metoder. Her beveger vi oss over til hvordan denne usikkerheten bør påvirke hvilke kontraktsformer det forhandles om. Vi har sett at innretningen på usikkerhetsanalysene påvirkes av kontraktsvalg (se kapittel 4.3). Verdien av ny informasjon inngår i usikkerhetsanalyser, men på hvilken måte dette er beslutningsrelevant informasjon for innføring eller ikke, avhenger av fleksibiliteten som bygges inn i avtalene.

7.1 Eksempler på resultatbaserte avtaler

En resultatbasert avtale kobler prisen som betales til hvilke effektresultater som kan dokumenteres på et senere tidspunkt, og det skilles mellom individbaserte og gruppebaserte avtaler.

I individbaserte avtaler avtales det betaling i flere trinn, først ved oppstart av behandling og så på senere avtalte tidspunkter etter oppfølging av behandlingsresultatene for den enkelte pasient. Disse omtales ofte som avtaler basert på «individual patient data» (IPD). Kjøper betaler bare for de pasientene som har en tilstrekkelig dokumentert effekt av behandlingen. Hvis resultatet for en pasient ikke er tilfredsstillende, vil ikke legemiddelfirmaet få betalt.

Gruppebaserte avtaler vil ofte innebære at det fremforhandles en pris som innebærer at legemidlet tas i bruk, men da med en tidsplan for revurdering av effekter basert på nye data og studier. Det betales fast pris per behandling for alle pasienter, men både prisen og behandlingsretningslinjer kan endres etter revurderingene. Disse avtalene omtales ofte som «coverage with evidence development» (CED).

²⁴ <https://nyemetoder.no/Documents/Beslutninger/Protokoll%20Beslutningsforum%2022JUNI2020.pdf>

Det er de siste årene utarbeidet flere grundige oversikter over bruken av slike avtaler, se (Wenzl & Chapman, 2020), (TLV, 2021), (Jørgensen & Kefalas, 2021).

I OECD-rapporten (Wenzl & Chapman, 2020) fremgår det at alle de 14 landene som det ble innhentet informasjon fra har tatt i bruk resultatbaserte avtaler. Det var imidlertid få avtaler innenfor hvert enkelt land. I 10 av de 14 landene var det under 10 slike avtaler. I intervjuer som OECD-sekretariatet gjennomførte med eksperter i 12 land kom det frem at det særlig var utfordringer med å måle relevante helseutfall som bremset bruken. Det var også høye administrative kostnader med å følge opp avtalene som får kjøper til å holde igjen på bruken av resultatbaserte avtaler.

Nedenfor beskriver vi noen eksempler på avtaler for to av legemidlene som er omtalt i kapittel 6. Dette er eksempler på nye behandlinger med betydelig usikkerhet, slik disse er omtalt i metodevurderingsrapportene.

7.1.1 Luxturna

Luxturna er et genterapiprodukt til behandling av synstap på grunn av arvelig retinal dystrofi som skyldes mutasjoner i RPE65-genet. Som nærmere forklart i kapittel 6, er det særlig usikkerhet om langtidseffekten av Luxturna (grunnet studier med få pasienter over relativt kort tid) og i hvilken grad pasienter som er behandlet vil oppleve synstap på lang sikt.

I 2020 ble det i Danmark fremforhandlet en resultatbasert avtale for innføring.²⁵ Avtalen i 2020 er en IPD-basert avtale, som påvirket forventede behandlingstkostnader selv om den avtalte prisen ble liggende på samme nivå som i tidligere forhandlingsrunder. Forskjellen var at prisen nå bare skal betales dersom behandlingsresponsen er tilfredsstillende. Et fastsatt beløp betales hvert år, men bare dersom kontrollbesøket viser at pasienten har en «tilfredsstillende behandlingsrespons».

I USA har Novartis fremforhandlet IPD-baserte avtaler med private helseforsikringer/foretak (Jørgensen & Kefalas, 2021), som gir rabatter basert på resultatene i etterfølgende synstester. Rabattene knyttes til flere synstester, både etter 1-3 måneder og 30 måneder. Selskapet har også avtaler med Medicare, men disse faller i kategorien finansielle avtaler, som kun påvirker kortsiktige budsjetteffekter av pasientvolumet, men uten at disse er knyttet til resultater av behandlingen.

I 2019 ble Luxturna besluttet innført i Tyskland, men her ble ikke IPD-baserte avtaler benyttet. På grunn av stor usikkerhet og pågående studier ble det isteden besluttet midlertidig innføring – frem til utgangen av 2021. Nye data skal etter det tidspunktet inngå i en ny vurdering av forventede helseeffekter, med muligheter for revurdering av behandlingstilbudet og pris.

7.1.2 Kymriah

Som forklart i kapittel 6 er det knyttet usikkerhet til effekten av denne behandlingen siden det må gjøres forutsetninger om langtidseffekt på overlevelse basert på erfaringene fra få pasienter som er fulgt over en tidsbegrenset periode. Mange land har møtt denne usikkerheten med å inngå resultatbaserte avtaler (Jørgensen & Kefalas, 2021). England, Tyskland og Frankrike har alle valgt CED-baserte avtaler, der behandlingen skal revurderes basert på nye data.

²⁵ https://medicinraadet.dk/media/kp0l4dv1/baggrund_for_medicinr%C3%A5dets_anbefaling_vedr_voretigene_til_arvelig_rpe65-relateret_nethindedystrofi-vers-_2-0_samt_bilag_adlegacy_123041.pdf

I Frankrike gjennomføres det årlige oppdaterte vurderinger basert på registreringer av bl.a. overlevelse, sykdomsprogresjon og bivirkninger, og disse skal registreres etter 28 dager, 100 dager, 6 måneder og hver påfølgende 6. måned etter injeksjon. I England ble det lagt opp til en ny vurdering etter 5 år (2023), med oppdaterte observasjoner av sykdomsforløp. Tyskland tok i bruk både CED- og IDP-avtaler. Etter 5 år skulle det gjennomføres en ny vurdering, men samtidig har det også blitt inngått avtaler med individ-baserte rabatter. Resultatmålet i IPD-modellen er basert på overlevelse av de behandlede pasientene. I henhold til denne avtalen skal Novartis refundere deler av legemiddelkostnadene til helseforsikrings-selskapet hvis pasienten dør av blodkreft innen en definert periode etter behandling.²⁶

Også i Spania og Italia er inngått IPD-baserte avtaler for dette legemidlet. Italia har en avtale der betalinger er delt opp i tre avdrag. Første betaling skjer på behandlingstidspunktet, deretter etter 6 og 12 måneder etter behandling, med forbehold om resultatoppnåelse. I Spania splittes betalingen opp i to avdrag, på behandlingstidspunktet og etter på 18 måneder, avhengig av behandlingsutfall.

7.2 Forhandlinger

Slike avtaler kan spille en viktig rolle når innovative behandlinger skal finne sin plass i helsetjenesten. Før vi ser nærmere på hvorfor slike avtaler er hensiktsmessige, bør vi rydde av veien en begrunnelse for resultatbaserte avtaler som ikke er like oppklarende – selv om den umiddelbart kan virke intuitiv.

Resultatbaserte avtaler fremstilles ofte som avtaler som skal sikre kostnadseffektivitet. Når usikkerheten er høy, vil de dårlige utfallene trekke ned forventet helsegevinst av ny behandling. For en gitt legemiddelpris kan dermed nettogevinsten blir negativ (eller ICER blir for høy). I TLVs rapport (TLV, 2021) formuleres det slik:

«Sammanfatningsvis är utfallsbaserade modeller med delbetalningar användbara för att minska betalarens risk att faktisk hälsovinst inte blir tillräckligt stor för att motivera kostnaden.»

Selv om dette er riktig, er det slettes ikke opplagt at det gir noen gevinst, verken for kjøper eller selger. Grunnen er at prisen som fremforhandles blir påvirket av hvilken avtaleform det forhandles om. En resultatbasert pris vil normalt være høyere enn en fastpris som betales uavhengig av etterfølgende behandlingseffekt. I en standard forhandlingsmodell vil forventet legemiddelkostnad være upåvirket av overgang til resultatbasert avtale.

Selv om TLV har rett når de fastslår at en resultatbasert avtale reduserer risikoen for at (verdien av) helsegevinsten ender opp med å være lavere enn behandlingskosten, er poenget vårt at det koster å redusere den risikoen – og da i form av høyere pris. Prisen forhandles opp akkurat så mye at forventet legemiddelpris ender opp på samme nivå som en fremforhandlet fastpris.

Formulert på en annen måte, hvis kjøper og selger setter seg til forhandlingsbordet og er enige om dokumentasjonsgrunnlagets beskrivelse av forventet helsegevinst, vil det i henhold til standard forhandlingsteori ikke spille noen rolle hvilken kontraktsform de forhandler om. Forventet resultat for begge parter blir det samme, enten de betaler en lav pris med sikkerhet eller en høy pris med en lavere sikkerhet.

²⁶ <https://www.dgap.de/dgap/News/corporate/novartis-pharma-gmbh-und-gwq-serviceplus-schliessen-vertrag-ueber-ein-innovatives-erstattungsmodell-fuer-die-cartzelltherapie/?newsID=1132071>

7.3 Hva kan resultatbaserte avtaler bidra med?

Det er imidlertid flere forhold som forhandlingsmodellen ikke fanger opp, og som tilsier at avtaleformen har betydning. Disse diskuterer vi nærmere nedenfor.

7.3.1 Risikofordeling og -vurdering

Partenes kostnader ved å bære risiko kan være forskjellige, og i slike situasjoner vil kontraktene kunne brukes for å påvirke hvordan risikoen fordeles mellom kjøper og selger. Legemiddelfirmaene vil ofte ha en svært diversifisert eierstruktur, med evne til å bære risiko. Kjøpersiden i Norge er staten og de statlige helseforetakene, som også er å anse som diversifisert aktør. Helseforetakene skal imidlertid prioritere behandlingstilbudet innenfor gitte budsjetter, og gjennom det forvalte viktige sider ved helserisikoen i befolkningen.

Resultatbaserte avtaler demper risikoen for helseforetakene, slik at det bare trekkes ressurser fra andre behandlingstilbud dersom ny behandling viser seg å ha tilstrekkelig gode resultater. Som forklart i kapittel 5 bærer helseforetakene pasientens risiko med hensyn til helsestatus, mens globale børsnoterte selskaper har diversifiserte eiere. Denne asymmetrien i risikoeksponering kan gi gjensidige gevinster av resultatbaserte avtaler.

Helseforetakene og Legemiddelverket vil i enkeltsaker kunne vurdere informasjonsgrunnlaget annerledes enn det firmaet gjør. I forhandlingene kan vi derfor komme i situasjoner der kjøpersiden innta et mer pessimistisk syn på sannsynligheten for at behandlingen er effektiv. De kan rett og slett vurdere dokumentasjonsgrunnlaget forskjellig. I en slik situasjon kan resultatbaserte gi et bedre forhandlingsresultat for begge parter.

7.3.2 Globale prisstrategier

Legemiddelfirmaene vil ofte forhandle om markedsadgang i flere land samtidig, og kan finne det problematisk å prise inn sannsynlighet for fravær av behandlingseffekt. Vi har ikke satt oss inn i prisstrategiene til firmaene, men dersom de etablerer en minstepris som de går inn i markedene med, kan det bli vanskelig å oppnå en tilstrekkelig lav ICER uten å gå veien via en resultatbasert avtale. Sett fra kjøpersiden vil en fastpris måtte prise inn sannsynligheten for fravær av effekt, slik at prisen kan komme under firmaet reservasjonspris. Ordinære fastprisavtaler kan i slike situasjoner låse forhandlingene, og i verste fall forhindre innføring av en kostnadseffektiv behandling.

Slik det danske Medicinrådet formulerer vedtaket om resultatbasert pris for Luxturna fremgår det at pristilbudet i tidligere forhandlinger ikke var lavere enn den prisen som ble tatt inn i den resultatbaserte avtalen. Det er konsistent med en slik prisstrategi, der IPD-avtalen bidrar til markedsadgang for legemidlet.

7.3.3 God evidens- og effektdokumentasjon

Beslutningsgrunnlaget bygger på kliniske studier, både utforming, bearbeiding og tolkning av disse. Dette er kostbare og tidskrevende studier, og for innovative behandlinger med liten pasientpopulasjon vil løpende oppdatering av dokumentasjonsgrunnlaget stå sentralt. Avtaler som gir midlertidig tilgang, med plan for revurdering basert på ny informasjon (CED-avtaler) kan brukes av helseforetakene til å gi

firmaene sterke insentiver til å videreutvikle dokumentasjonsgrunnlaget. I rapporten fra Helse Midt-Norge, som svarte på oppdraget fra Regjeringen om å vurdere midlertidig innføring, introduseres følgende forslag til hvordan usikkerheten kan håndteres med nye prisavtaler:

«Tradisjonelt kommer nye legemidler på markedet med en høy utgangspris som over tid reduseres som følge av blant annet økt konkurranse i markedet. I tilfeller med stor usikkerhet rundt relativ effekt og langtidseffekter, kan en løsning heller være at prisen i stedet følger den dokumenterte effekten av legemiddelet. Legemidler kan i dag få markedsføringstillatelse tidlig i utviklingsfasen, hvor det ikke er mulig å fastslå størrelsen på mereffekten. En løsning kan være at prisen starter på et lavt nivå når det er størst usikkerhet om effekten. Dette kan ses på som et samarbeid der helseforetakene bidrar med å fremskaffe mer dokumentasjon i tidlig fase, mens leverandøren gjør metoden tilgjengelig til en lavere kostnad. Dersom ny effektdokumentasjon fra legemiddelfirma eller myndighetene etter hvert tilsier at metoden kan ha høyere kostnad, kan legemiddelprisen øke. Det gir insentiver til å bringe fram ny informasjon.» (Helse Midt-Norge RHF, 2021)

Her foreslås det et samarbeid mellom helseforetakene og legemiddelfirmaet om hvordan mer dokumentasjon skal fremskaffes. Hvordan dette samarbeidet organiseres og hvem som gjør hva, vil naturlig variere fra sak til sak. En slik midlertidig avtale har flere gode egenskaper. Det bidrar til å frikoble beslutning om tilgang fra verdien av nye informasjon. Uten midlertidighet i avtalene, vil den beste beslutningen for helseforetakene kunne være å utsette innføring av ny behandling i påvente av mer dokumentasjon. Hvis forhandlingene gir en midlertidig pris som speiler usikkerheten på kort sikt, og det foreligger en gjensidig forståelse av at den reforhandles når mer dokumentasjon foreligger, kan helseforetakene gi tilgang til en kostnadseffektiv, men usikker ny behandling, uten det videre effektstudier bremser opp.

Siden ny informasjon kan få stor innvirkning på behandlingstilbudet og prisen, fremstår samarbeidet mellom industrien og helseforetakene som viktig. Det bygge gjensidig tillitt til arbeidet med ny dokumentasjon, og sikre en felles forståelse av hvordan ny informasjon best kan fremskaffes og hva som er avgjørende for fremtidige revurderinger.

I forhandlingene med legemiddelfirmaene ønsker naturlig nok helseforetakene så lav pris som mulig. Basert på argumentasjonen i kapitlene 4 og 5 ovenfor er det imidlertid forventet QALY-gevinst og den nye behandlingens reduksjon av risiko for helsetap som bør avgjøre hvor langt helseforetakene er villige til å strekke seg. En prisrabatt for «usikkerhet om effekt» kan ikke i seg selv begrunnes i standard økonomisk teori. En lav startpris, som rapporten til Helse Midt-Norge foreslår, begrunnes best i lav forventet QALY-gevinst av behandlingen, og ikke effektusikkerhet som sådan.

7.3.4 Fleksibilitet og insentiver

I diskusjonen av formålet med usikkerhetsanalysene (kapittel 4) står verdien av oppdatert informasjon sentralt. Dersom forventet ICER er under terskelverdien, er det kostnadseffektivt å innføre den nye behandlingen. Det er like fullt en beslutning under usikkerhet, så det kan i ettertid vise seg at ICER er høyere enn terskelverdien.

Beslutninger om innføring av nye behandlingstilbud er ikke i «sin natur» irreversible. Selve behandlingen er riktignok kostbar, med en stor del av kostnaden er av finansiell karakter som skal sikre legemiddelfirmaene avkastning på FoU-kostnadene. Her vil både kontraktene og retningslinjene i helseforetakene spille en nøkkelrolle. Resultatbaserte avtaler kan sikre fleksibilitet, både CED-baserte og IPD-baserte avtaler.

Som eksemplene på avtaler viser, tar de inn muligheten for reversering av behandlingstilbudet. Det legges en tidsplan for oppdatering av informasjon som skal inngå i en ny metodevurdering. Hvis utviklingen går i negativ retning mht. effektmål vil tilbudet kunne reverseres, eller nye forhandlinger kan sikre en fortsatt tilstrekkelig lav forventet ICER. Motsatt, hvis effekten er bedre enn forventet, kan prisene forhandles opp. Her er det avgjørende at partene har en gjensidig forståelse for at prisleksibilitet gjelder i begge retninger, etter hvert som nye resultater dukker opp. Det vil gjøre det lettere for firmaene å tilby lavere priser i en tidlig fase, med stor usikkerhet.

Hvis kontraktene skal brukes for å gi insentiver til systematisk forbedring av dokumentasjonsgrunlaget blir det samtidig viktig at Legemiddelverket og legemiddelfirmaene avtaler hva slags informasjon og hvilke studier som realistisk kan gjennomføres innenfor avtalt tidsrom. Slike planer for nye studier kan være tjent med å bygge på råd fra kliniske eksperter og forskere.

7.4 Oppsummering

Erfaringene med resultatbaserte og midlertidige avtaler øker. Mange land tar disse i bruk for innovative legemidler med stor usikkerhet, og i Norge er vi i startgruppen for å høste erfaringer med slike avtaler.

Slike avtaler kan ha stor betydning for muligheten til å fremforhandle avtaler som gir kostnadseffektiv tilgang til innovative behandlinger. Vi ser flere grunner til det:

- Resultatbaserte avtaler avlaster risikoen for helseforetakene, som med disse avtalene unngår å trekke ressurser fra andre helsetjenester for å dekke nye behandlinger som viser seg ikke å ha tilstrekkelig god effekt.
- Avtalene kan brukes til å styre og gi insentiver for det videre arbeidet med å fremskaffe mer dokumentasjon.
- Avtalene sikrer fleksibilitet, med mulighetene for å reversere tidligere beslutninger om å innføre behandlinger. Slik fleksibilitet har stor verdi når usikkerheten er stor.

8 Forslag til håndtering av usikkerhet i metodevurderingene

I dette avsluttende kapitlet presenteres forslag til håndtering av usikkerhet i metodevurderingene. Som vi har sett skiller formålet med metodevurderingene seg noe fra formålet med samfunnsøkonomiske analyser av tiltak og investeringer i offentlig sektor. Det de derimot har til felles er at analysene skal tjene som beslutningsstøtte, selv om rammene for beslutningene er forskjellige. I tillegg til forslag som berører metodevurderingene, avslutter vi med anbefalinger om bruk av resultatbaserte avtaler. Slike avtaler har konsekvenser for det som var utgangspunktet med vår analyse – håndtering av usikkerhet.

En viktig forskjell mellom metodevurderinger og samfunnsøkonomiske analyser i andre sektorer, er at vurderingene inngår direkte som forhandlingsgrunnlag når legemiddelfirmaene og helseforetakene skal komme frem til en prisavtale. Siden prisen er avgjørende for behandlingstkostnaden, vil behandlingstkostnaden påvirkes av forventet helsegevinst.

Ansvar for metodevurderingene er plassert i en egen fagetat, Legemiddelverket, utenfor helseforetakene. Det tilsier det at forhandlingshensynet ikke skal påvirke metodevurderingene. Legemiddelverket har ansvaret for metodevurderingene, mens helseforetakene har både budsjett- og forhandlingsansvaret. Legemiddelverket er ikke part i forhandlingene, og bør i størst mulig grad ha et forhandlingsnøytralt utgangspunkt i metodevurderingene.

Hvis de etterfølgende forhandlingene får påvirke metodevurderingene og skjønnsutøvelse i disse, svekkes den faglige tilliten til analysene, og reduserer befolkningens muligheter for innsyn og kontroll av de faktiske prioriteringene i helseforetakene. En forskergruppe i England (Berdud, Ferraro, & Towse, 2020) har nylig sett på sammenhengen mellom ICER og prisforhandlinger, der de innenfor en enkel teorigamme viser hvordan «kjøper», dvs. helseforetakene i vårt tilfelle, kan være tjent med å etablere terskelverdier for ICER som ligger lavere enn den underliggende betalingsviljen (eller alternativkostnaden) for QALY. Kjøpers valg av terskelverdi utnyttes strategisk i forhandlingene, men ikke selve beregningene av ICER.

En ny behandlingsmetode skal vurderes ut fra tre prioriteringskriterier – nyttekriteriet, ressurskriteriet og alvorlighetskriteriet. Prioriteringskriteriene skal vurderes samlet og veies mot hverandre. Jo mer alvorlig en tilstand er, desto høyere ICER kan aksepteres.²⁷ Det ligger ikke til Legemiddelverket å konkludere om ICER er for høy til å kunne akseptere et tilbud fra legemiddelfirmaet. Den vurderingen er det helseforetakene som må gjøre, men igjen basert på de overordnede prioriteringskriteriene som Stortinget har fastsatt.

Utgangspunktet for metodevurderingene er derfor å gi helseforetakene et så godt bilde av behandlingseffekt og kostnader som mulig, inkludert usikkerheten i disse. Nedenfor presenterer vi forslag som vi mener vil forbedre måten usikkerheten analyseres på og kommunikasjonen av denne i selve rapportene.

²⁷ Da kan andre behandlinger med lavere kostnader per QALY-gevinst bli foretrekket, men dette representerer en hensiktsmessig implementering av prioriteringskriteriene, gjennom differensiert verdsetting av QALY-gevinster.

8.1 Basisalternativet i den helseøkonomiske analysen

I metodevurderinger er det legemiddelfirmaet som først utarbeider de helseøkonomiske analysene, inkludert modellering av effekt og kostnader. Legemiddelverket tar utgangspunkt i dokumentasjonen, og gjennomfører en selvstendig vurdering av antakelsene som legemiddelfirmaet bygger på i sine analyser. Når Legemiddelverket kommer ut med andre anslag på effekter og kostnader enn legemiddelfirmaet, skyldes det uenighet om sentrale forutsetninger.

Legemiddelverket vil i noen tilfeller argumentere for at legemiddelfirmaets forutsetninger er urimelige. Et eksempel på dette finner vi i vurdering av Kymriah (omtalt i kapittel 6). Her var det en rekke forutsetninger som Legemiddelverket valgte å justere. For eksempel antok Novartis at pasienter som var i live 2 år etter behandling var kurert, uavhengig av om de var progresjonsfrie eller ikke på det tidspunktet. Legemiddelverket valgte isteden å anta at pasientene var kurert kun dersom de var progresjonsfrie 2 år etter behandling. Etter dialog med Legemiddelverket under arbeidet var det enighet om at Legemiddelverkets antakelse var rimelig. Dialog om slike forutsetninger fremstår som svært viktig. Novartis formulerte det slik i sin kommentar til rapporten:

«Novartis har hatt god dialog med Legemiddelverket i saken, og det er nå enighet mellom Legemiddelverket, kliniske eksperter og Novartis på mange av antagelsene som benyttes i den legemiddeløkonomiske modellen.»

På andre områder er det mer åpen uenighet om hva som er mulige utfall. I Kymriah-eksemplet dreide det seg særlig om hva som var rimelig anslag på forskjellen i overlevelse for pasienter som får standardbehandlingen og pasienter som får Kymriah-behandling. Dette er åpenbart en sentral antakelse som har stor betydning for resultatene, og som nevnt ovenfor vurderte Novartis, Legemiddelverket og NICE i England dette ulikt.

Gitt usikkerheten i effektene, som Legemiddelverket i disse rapportene understreker er stor, bør det komme klarere frem hvordan Legemiddelverkets foretrukne alternativ plasserer seg i utfallsrommet som usikkerheten skaper. Det mener vi beste gjøres ved å gi beregne forventede effekter, inkludert forventet ICER, eller der det ikke er mulig, etablere et «midtpunkt» basert på best mulig skjønn.

8.1.1 Forventet ICER

Vi har redegjort for prinsippene for samfunnsøkonomiske analyser og usikkerhet, og viser der til at det skal beregnes forventningsverdier. Forventningsverdien er definert som en veid sum, der hvert enkelt mulige utfall for virkningen vektet med den tilhørende sannsynligheten for dette utfallet.

Basert på vår gjennomgang av usikkerhetsanalyser i helseøkonomiske analyser, formålet med disse, og typen usikkerhet som særlig kjennetegner de nye terapiområdene, mener vi forventningsverdiene bør inngå i hovedanalysen. Det betyr at Legemiddelverkets anslag på ICER skal begrunnes som det beste estimatet på forventet ICER, gitt informasjonsgrunnlaget.

Denne anbefalingen deler vi med TLV i Sverige, slik anbefalingene presenteres i rapporten «*Hur ska vi utvärdera och hur ska vi betala?*», som behandler tilsvarende problemstillinger (TLV, 2021).

En praktisk utfordring som både Legemiddelverket og legemiddelfirmaene vil møte når forventede effekter skal beregnes, er at datagrunnlaget er så usikkert at det ikke lar seg gjøre å estimere slike sannsynligheter. TLV peker også på denne utfordringen med å anslå sannsynlighetsvekter for legemidler med stor usikkerhet. Når de likevel anbefaler å beregne forventet ICER, er det dels fordi de anser det som

formålstjenlig å utvikle mer skjønnsbaserte sannsynlighetsvekter som bygger på en rekke kilder, fra kliniske studier til ekspertvurderinger. En slik begrunnelse er for øvrig i tråd med DFØs veileder her i Norge. TLV understreker imidlertid behovet for ytterligere utredninger for å etablere mer kunnskap om hvordan dette skal gjøres:

«För ATMP finns dock än så länge en så stor ovisshet om vissa avgörande faktorer – framför allt varaktigheten av effekten – att sådana kunskaper inte räcker hela vägen fram. Ingen kan göra någon riktigt kvalificerad bedömning.

En första utgångspunkt är därför att det inte bara är viktigt att använda all kunnskap som finns tillgänglig, utan att det är lika viktigt att göra på ett och samma sätt när det inte finns några sakliga skäl för att göra olika antaganden – till exempel på grund av att det inte finns någon kunnskap om varaktigheten av effekten. Olika fall ska behandlas olika, men lika fall ska behandlas lika.» (TLV, 2021)

Nye utredninger vil ikke fjerne den store usikkerheten i metodevurderingene, men de kan bidra til en felles praksis for hva man antar i situasjoner der kunnskapen fra kliniske studier ikke strekker til. På den måten unngås vilkårlighet i hvordan mangel på kunnskap slår ut i beslutningsgrunnlaget som presenteres helseforetakene.

Genterapier, som for eksempel det omtalte legemidlet Luxturna, vil ofte behandle pasienter i ung alder, med en mulighet for livsvarig effekt. Flere slike legemidler vil utvikles, og gi de samme utfordringene med å vurdere effekt. Vi har sett at de ulike analysemiljøene velger ulike antakelser om varighet, selv om det empiriske grunnlaget er det samme. Da har vi et eksempel på at like tilfeller behandles ulikt.

I stedet for å velge, litt virkårlig mellom 10 år (deretter 10 år med gradvis svekkelse), livsvarig, 40 år eller 20 år, slik de ulike miljøene gjorde i vurderingen av Luxturna, kan man ta utgangspunkt i et veid gjennomsnitt av disse, og beregne forventet ICER.

Dagens metodevurderinger inneholder scenarioanalyser, der ulike utfall presenteres, med tilhørende ICER. Rapportene tar imidlertid ikke Legemiddelverket stilling til hvor sannsynlige de ulike utfallene er, bortsett fra at de ikke er like rimelig, eller sannsynlige, som det Legemiddelverket beskriver som sitt foretrukne alternativ.

8.1.2 Midtpunkt, støttet av et mer optimistisk og et mer pessimistisk anslag

I tillegg til å beregne og presentere forventet ICER mener vi det gir god beslutningsstøtte å utvikle et mer optimistisk ICER-anslag (med lavere kostnad per QALY) og et mer pessimistisk anslag (med høyere kostnad per QALY, sammenlignet med forventet ICER).

Særlig verdifullt er det dersom usikkerheten er for stor til at evalueringsmiljøet finner det hensiktsmessig å tallfeste sannsynlighetsvekter. Det anslaget på ICER som Legemiddelverket da velger å presentere som sitt foretrukne bør ha status som et midtpunkt. For at anslaget skal ha status som midtpunkt, er det avgjørende at det faktiske lar seg gjøre å utvikle to slike alternativer – på hver side – som begge kan anerkjennes som rimelige, selv om de ligger over og under Legemiddelverkets foretrukne midtpunkt.

I en artikkel av Bilcke mfl. (2011) omtaler de dette på følgende måte:

“In the absence of evidence, a single assumption on a particular structural aspect is often made based on the subjective belief of the analysts, without explicitly considering and presenting the uncertainty around that choice. A more adequate way to capture the uncertainty around such an assumption would be (at a minimum) to specify 2 plausible assumptions about that structural

aspect: one most in favor and one least in favor of the intervention being investigated (Figure 2). This should not be confused with “extreme” or “best- and worst-case” sensitivity/scenario analysis: The step described here (step 1.2) only consists of specifying plausible assumptions for separate structural aspects before obtaining results.”

Et slikt arbeid med å beregne realistiske ytterpunkter vil ha en god effekt på hvordan midtpunktet utvikles. Hvis det er vanskelig å utvikle et anslag på ICER som er mer pessimistisk, men samtidig ikke urimelig i sin pessimisme, kan det være tegn på at det valgte «midtpunktet» er for pessimistisk som beslutningsstøtte. Det bør ikke være Legemiddelverkets oppgave å strekke sine beregninger mot ytterpunktene, gitt at metodevurderingene skal gi et godt grunnlag for beslutninger i Beslutningsforum.

Dagens praksis med å presentere en rekke scenarier med ulike antakelser og ICER mener vi gjør metodevurderingene mindre egnet til å støtte beslutninger når usikkerheten er stor. Uten kvalitative vurderinger som tar stilling til hvilke som er mer realistiske enn andre, utover det å si hvilket alternativ som er Legemiddelverkets foretrukne, blir det vanskelig å vurdere hvordan disse scenariene skal påvirke beslutningene i helseforetakene. Beslutningsforum står selvsagt fritt til å vurdere hvordan spennet mellom nedre grense, midtpunkt og øvre grense skal påvirke beslutningen og forhandlingene. Metodevurderingene bør derimot gi en så god beskrivelse av det spennet som mulig, også for usikre behandlingsalternativer.

8.2 Format for kvalitative analyse og presentasjon av usikkerhet

Rapportene som Legemiddelverket utarbeider er svært grundige i sine analyser og vurderinger av grunnlaget som kommer fra legemiddelfirmaene. Likevel ser vi forbedringsmuligheter i analysene og rapporteringsformatet. De skjønnsmessige vurderingene blir viktigere når de innovative behandlingene skal vurderes, dels fordi usikkerheten blir større og dels fordi behandlingene retter seg mot pasientgrupper som øker viktigheten av de andre prioriteringskriteriene enn kostnadseffektivitet.

Det kommer klart frem i analysen til Drummond mfl. (2019), der de vurderer hvilke konsekvenser gent terapier har for metodevurderingene. De utviklet en sjekklister, som både skal få frem usikkerheten på en systematisk måte og synliggjøre andre forhold (verdier) ved behandlingsalternativet som ikke fanges opp i ICER-analysene.

Inspirert av dette har vi i Tabell 8.1 oppsummert analysepunkter som kan inngå i metodevurderingene av innovative behandlinger. Deler av dette behandles allerede i dagens rapporter, mens andre elementer er nye. For å støtte beslutningstaker, ikke minst evnen til å bygge på erfaringer etter hvert som antall slike behandlinger øker i antall, blir selve rapporteringsformatet viktig. Tabellen må leses som et eksempel, og ikke et forslag til hvordan listen av informasjon skal se ut. Her bør Legemiddelverket, firmaene og helseforetakene samarbeide om å finne frem til nøkkelinformasjon som skal rapporteres på denne måten.

Beslutninger om nye metoder i helseforetakene får ofte mye oppmerksomhet fra pasientgrupper, politikere og befolkningen mer generelt. Særlig gjelder det beslutningene om de innovative terapiene. I tillegg til å støtte beslutningstaker, er det derfor viktig at metodevurderingene formidler analysene på en måte som letter innsyn og kontroll med hvordan nye behandlinger prioriteres.

I oppsettet skiller vi mellom tallfestede effekter og en sjekklister, omtalt som klinisk effektivitet og verdi-elementer. De tallfestede effektene er knyttet til ICER og skal dessuten synliggjøre sentrale usikre parametere som varieres for å utvikle øvre og nedre anslag, i tillegg til forventet ICER.

Tabell 8.1 Oppsummering av tallfestede effekter og kvalitativ informasjon i metodevurderinger

	Merkostnad	Vunnet QALY	ICER	%-endring fra base case (ICER)
Tallfestede effekter				
Forventet ICER – Basis <ul style="list-style-type: none"> • Varighet av behandlingseffekt • Ekstrapolering • QALY-vekter • 				
ICER – Mer optimistisk <ul style="list-style-type: none"> • Varighet av behandlingseffekt • Ekstrapolering • QALY-vekter • 				
ICER – Mer pessimistisk <ul style="list-style-type: none"> • Varighet av behandlingseffekt • Ekstrapolering • QALY-vekter • 				
Usikkerhetsindikatorer				
Klinisk effektivitet				
Utfallsmål – Surrogate endpoints	Her gis en kort beskrivelse av utfallsmålene			
Mulighetene for ny informasjon	Kort beskrivelse av hvordan ny informasjon skal utvikles. Pågående studier? Bruk av registerdata, annet?			
Alvorlige bivirkninger	Kort beskrivelse			
Størrelsen på de kliniske studiene	Oppgi tallene			
Verdielementer				
Alvorlighet	Beskrive alvorlighet. Anslag APT			
Alternativ behandling	Beskrive kort			
Forsikringsverdi – value of hope	Beskrive kort. +++++/-----			
Vitenskapelig verdi	Beskrive kort. ++++/----			

8.3 Ekspertpanel

Når kliniske studier ikke gir et tilstrekkelig grunnlag for å anslå effekter, enten fordi det ikke er kontrollarmer eller fordi effektene er antatt å ha lang varighet, vil anslagene på base case, med øvre og nedre anslag, kunne støtte seg på ekspertvurderinger. Også i dag innhenter både legemiddelfirmaene og Legemiddelverket råd og synspunkter fra eksperter. Et eksempel finner vi i metodevurderingen av Luxturna, som er omtalt kort ovenfor (Statens legemiddelverk, 2019b, s. 21) :

«Legemiddelverket har etterspurt objektive utfallsmål fra de kliniske studiene. Elektroretinografi (ERG) gir et objektivt mål på retinafunksjonen, og fullfelts ERG var et av utfallsmålene i studie 101. Novartis viser til at fullfelts ERG var flat hos noen pasienter i denne studien, selv om de hadde målbare endringer i VA, VF og FST. ERG ble derfor vurdert å ikke være et egnet utfallsmål, og ble ikke evaluert i de påfølgende studiene. Norske kliniske eksperter bekrefter at det er utfordringer med fullfelts ERG hos denne pasientgruppen.»

Selv om kliniske eksperter sitter på verdifull kunnskap, som kanskje særlig blir viktig når metoder med stor usikkerhet skal vurderes, er det også velkjente utfordringer ved å bruke disse for å innhente beslutningsinformasjon. Ekspertenes vurderinger og uttalelser påvirkes av en rekke forhold, som blant annet av hvordan de kontaktes, hvilken informasjon de har om bakgrunnen for den vurderingen som skal gjøres, og kanskje hvilke pasienter de nylig har vært i kontakt med.

En grundig analyse av dette finner vi i O'Hagan (2019).²⁸ Her fastslås det at hvis eksperter skal informere viktige beslutninger, er det ikke bare å ta et møte eller sende epost med dokumenter til en eller flere eksperter for å be dem gis sine vurderinger. Da er fallgruvene mange, og mulighetene for at ekspertrådene er misvisende eller ubalanserte, er store. Skal ekspertenes kompetanse utnyttes best mulig, stiller det krav til struktur i måten eksperter kontaktes, hvordan dialogen legges opp, og eventuelt hvordan flere eksperter skal kommunisere underveis i prosessen. Det er utviklet flere praktiske protokoller som angir prosedyrer for å innhente slike ekspertvurderinger.

Her har Legemiddelverket og legemiddelfirmaene et felles ansvar siden de begge utvikler analysegrunnlaget og bruker eksperter. Et ekspertpanel kan etableres, gjerne i samarbeid med legemiddelfirma og Legemiddelverket, for å gi ekspertuttalelser om sentrale usikre faktorer, og hvis mulig kan dette gjøres på en måte som kan opplyse sentrale usikkerhetsfaktorer som berører flere vurderinger. Det kan også være aktuelt med samarbeid mellom flere land for å etablere internasjonale ekspertpanel på prioriterte områder med flere terapier som nærmer metodevurderingsstadiet. For en del sjeldne sykdommer vil de være få leger som jobber med sykdommen i Norge. Tilgang til utenlandsk ekspertise blir i slike tilfeller helt avgjørende.

8.4 Fleksibilitet og avtaleform

Usikkerhetsanalysene som gjennomføres i metodevurderingene er innrettet mot å avdekke hvor sensitiv den riktige beslutningen (tilgang eller ikke) er overfor variasjoner i de usikre størrelsene. Det kan beregnes hvor sannsynlig det er at behandlingen er kostnadseffektiv, der det også fremgår hvordan den sannsynligheten varierer med terskelverdien. Videre kan det gjøres beregninger av den forventede verdien av (perfekt) informasjon. Vi har sett at slik informasjon ofte kobles til en vurdering av om helseforetakene skal utsette beslutning i påvente av bedre dokumentasjonsgrunnlag. Vi mener denne kob-

²⁸ Takk til Mathyn Vervaart i Legemiddelverket som gjorde oss oppmerksom på denne artikkelen.

lingen bygger på skjør argumentasjon, inspirert av realopsjonsteori. Tanken er at beslutningen om tilgang til en ny behandling er irreversibel, og at det kan lønne seg å utsette oppstart selv om forventet ICER er lavere enn den aktuelle terskelverdien.

En beslutning om å gi tilgang til en behandling er imidlertid ikke en irreversibel beslutning i realøkonomisk forstand. Behandlingstilbudet kan endres i tråd med den nye informasjonen som tilsier et optimalt. Selvsagt kan ikke behandlingen som en pasient allerede har fått reverseres, men også her kommer realopsjonsanalogien til kort. Årsaken er at en stor andel av behandlingskostnaden er av finansiell, og i mindre grad en realøkonomisk kostnad. Det er en overføring fra helseforetakene til legemiddelfirmaet som skal sikre avkastning på historiske FoU-kostnader.

For innovative behandlinger med stor usikkerhet vil derfor nye avtaleformer være viktige. Både CED- og IPD-baserte avtaler vil kunne anvendes på måter som sikrer verdifull fleksibilitet i beslutningene og betalingsstrømmene. Det vil bedre tilgangen til kostnadseffektive behandlinger.

En praktisk konsekvens av det er at forventet ICER er tilstrekkelig som grunnlag for kostnadseffektive beslutninger. I den grad usikkerhetsanalysene viser at mer dokumentasjon er av stor verdi, er det et argument for å bruke ressurser på videre analyser av behandlingseffektene, men ikke for å utsette tilgang – vel og merke hvis forventet ICER er lavere enn den aktuelle terskelverdien.

8.5 Oppsummering

Vi har anbefalt følgende tiltak for å forbedre håndtering av usikkerhet i metodevurderinger av innovative terapier:

1. Så langt som mulig skal anslaget på merkostnad per vunnet QALY (ICER) reflektere den forventede verdien – i tråd med prinsippene for prissatte effekter i samfunnsøkonomiske analyser.
2. Usikkerheten skal formidles gjennom å utvikle to andre scenarier enn forventet ICER. Et realistisk, men mer pessimistisk anslag, og et realistisk, men mer optimistisk anslag på ICER.
3. Hvis det på grunn av mangelfull informasjon ikke anses som hensiktsmessig å beregne forventet ICER, skal dette erstattes av et såkalt basisalternativ, eller midtpunkt, som støttes av de omtalte øvre og nedre anslagene.
4. De tre scenariene utvikles ved å variere et mindre antall sentrale usikre parametere, og disse omtales i rapporten.
5. Det bør ikke listes opp mange alternative scenarier som ikke lar seg rangere basert på sannsynlighetsvekter.
6. Resultatbaserte avtaler bør anvendes for innovative behandlinger, hvis usikkerheten anses som særlig stor.
7. Bruk av eksperter kan tilføre stor verdi til beslutningsgrunnlaget og bør brukes i større grad i vurdering av nye terapier med stor usikkerhet. Ekspertpanelene kan ha særlig stor verdi i utviklingen av de scenariene, som støtter «basisalternativet». Dette må gjøres på en systematisk og dokumenterbar måte, for å sikre legitimitet og påliteligheten av ekspertenes råd.

9 Referanser

- Al, M., Feenstra, T., & van Hout, B. (2005). *Optimal allocation of resources over health care programmes*. Health Economics.
- Berdud, M., Ferraro, J., & Towse, A. (2020). *A theory of ICER pricing and optimal level cost-effectiveness thresholds*. London: OHE Consulting Report.
- Bilcke, J., Beutels, P., Brisson, M., & Jit, M. (2011). Accounting for methodological, structural, and parameter uncertainty in decision-analytic models: a practical guide. *Med Decis Making*.
- Claxton, K. (2008). Exploring uncertainty in cost-effectiveness analysis. *Pharmacoeconomics*.
- DFØ (2018). *Veileder i samfunnsøkonomiske analyser*. Oslo: Direktoratet for økonomistyring.
- Drummond, M., Neumann, P., Sullivan, S., Fricke, F., Tunis, S., Dabbous, O., & Toumi, M. (2019). Analytic Considerations in Applying a General Economic Evaluation Reference Case to Gene Therapy. *Value Health*.
- Eide, E., von Simson, K., & Strøm, S. (2011). Rank Dependent Utility, Tax Evasion and Labor Supply. *FinanzArchiv / Public Finance Analysis*, 67, 261-281.
- Finansdepartementet (2019a). Statens prosjektmodell - Krav til utredning, planlegging og kvalitetssikring av store investeringsprosjekter i staten.
- Finansdepartementet (2019b). Bilag til Rammeavtale om kvalitetssikring av konseptvalgutredninger og forprosjekt for store statlige investeringsprosjekter.
- Finansdepartementet (2021). Prinsipper og krav ved utarbeidelse av samfunnsøkonomiske analyser mv.
- Forsvarsdepartementet.(2015). *Veileder til konseptfasen - samfunnsøkonomisk analyse for investeringsprosjekter i forsvarssektoren*.
- Helse Midt-Norge RHF (2021). Utredning og implementering av ordninger for midlertidig innføring og revurdering av nye metoder i Nye metoder for å tilrettelegge for innføring av persontilpasset medisin i tjenesten.
- Hoel, M. (2003). Allocating health care resources when people are risk averse. *Health Economics*.
- Huygens, S., Versteegh, M., Vegter, S., Schouten, L., & Kanters, T. (2021). Methodological Challenges in the Economic Evaluation of a Gene Therapy for RPE65-Mediated Inherited Retinal Disease: The Value of Vision. *PharmacoEconomics*.
- Jernbanedirektoratet (2018). *Veileder i samfunnsøkonomiske analyser i jernbanesektoren*.
- Jørgensen, J., & Kefalas, P. (2021). The use of innovative payment mechanisms. *Regenerative Medicine*, 16(4).
- Lakdawalla, D., & Phelps, C. (2020). Health technology assessment with risk aversion in health. *Journal of Health Economics*.

- Lakdawalla, D., Romley, J., Sanchez, Y., Maclean, J., Penrod, J., & Philipson, T. (2012). How cancer patients value hope and the implications for cost-effectiveness assessments of high-cost cancer therapies. *Health Affairs*.
- Magnussen, J. M. (2015). På ramme alvor. *Rapport fra arbeidsgruppe nedsatt av Helse- og omsorgsdepartementet*.
- Meld. St. 34 (2015–2016). *Verdier i pasientens helsetjeneste - melding om prioritering*. Oslo: Helse- og omsorgsdepartementet.
- Merck/Pfizer Alliance (2018). *Appendix A. Comment from Merck/Pfizer Alliance on HTA application of avelumab (BAVENCIO®) for mMCC*. Hentet 31. august 2021 fra <https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Avelumab%20-%20Appendix%20A.pdf>
- NICE (2018a). *Ibrutinib for treating relapsed or refractory mantle cell lymphoma*. Hentet 31. august 2021 fra <https://www.nice.org.uk/guidance/ta502/chapter/4-Committee-discussion#cost-effectiveness>
- NICE (2018b). *Avelumab for treating metastatic Merkel cell carcinoma*. Hentet 31. august 2021 fra <https://www.nice.org.uk/guidance/ta517/chapter/3-Committee-discussion>
- NICE (2021). *Niraparib for maintenance treatment of advanced ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer after response to first-line platinum-based chemotherapy*. Hentet 31. august 2021 fra <https://www.nice.org.uk/guidance/ta673/chapter/3-Committee-discussion>
- NOU 2012: 16. Samfunnsøkonomiske analyser.
- NT-rådet (2021). *Bavencio (avelumab) vid merkelcellscancer*. Hentet 31. august 2021 fra [https://janusinfo.se/download/18.38399fa21768410c03adc412/1610692335375/Bavencio-\(avelumab\)-merkelcellskarcinom-210115.pdf](https://janusinfo.se/download/18.38399fa21768410c03adc412/1610692335375/Bavencio-(avelumab)-merkelcellskarcinom-210115.pdf)
- Nye Metoder (2021a, Juni 3). *Faser ved innføring av nye metoder*. Hentet fra <https://nyemetoder.no/>
- Nye Metoder (2021b). *Ibrutinib (Imbruvica) - Indikasjon II*. Hentet 31. august 2021 fra <https://nyemetoder.no/metoder/ibrutinib-imbruvica-indikasjon-ii>
- Nye Metoder (2021c). *Avelumab (Bavencio)*. Hentet 31. august 2021 fra <https://nyemetoder.no/metoder/avelumab-bavencio>
- Nye Metoder (2021d). *Niraparib (Zejula) - Indikasjon III*. Hentet 31. august 2021 fra <https://nyemetoder.no/metoder/niraparib-zejula-indikasjon-iii>
- Nye Metoder (2021e). *Voretigene Neparvovec (Luxturna)*. Hentet 31. august 2021 fra <https://nyemetoder.no/metoder/voretigene-neparvovec-luxturna>
- O'Hagan, A. (2019). Expert Knowledge Elicitation: Subjective but Scientific. *The American Statistician*.
- Olje- og energidepartementet. (2018). *Sektorveileder i samfunnsøkonomiske analyser for petroleumssektoren*.
- Statens legemiddelverk. (2016). *Hurtig metodevurdering. Ibrutinib (Imbruvica) til behandling av mantelcellelymfom*. Hentet 31. august 2021 fra

<https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/lbrutinib%20MCL%20-%20hurtig%20metodevurdering.pdf>

- Statens legemiddelverk (2018). *Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste. Avelumab til behandling av metastatisk merkelcellekarsinom*. Hentet 31. august 2021 fra <https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Avelumab%20-%20hurtig%20metodevurdering.pdf>
- Statens legemiddelverk (2019a). *Single Technology assessment. Tisagenlecleucel (Kymriah) for the treatment of second or later relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma (DLBCL)*. Hentet 31. august 2021 fra [https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Tisagenleuleucel%20\(Kymriah\)_ID2017_116%20-%20hurtig%20metodevurdering.pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Tisagenleuleucel%20(Kymriah)_ID2017_116%20-%20hurtig%20metodevurdering.pdf)
- Statens legemiddelverk (2019b). *Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste. ID2016_057 - Genterapi ved Lebers medfødte synstap knyttet til mutasjoner i RPE65 genet*. Hentet 31. august 2021 fra [https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Voretigene%20Neparvovec%20\(Luxturna\)_ID2016_057_offentlig%20utgave%20-%20oppdatert%20versjon.pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Voretigene%20Neparvovec%20(Luxturna)_ID2016_057_offentlig%20utgave%20-%20oppdatert%20versjon.pdf)
- Statens legemiddelverk (2020a). *Retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler*.
- Statens legemiddelverk (2020b). *Forenkla metodevurdering for legemiddel finansiert i spesialisthelsetjenesten. ID2019_010 Revurdering av avelumab (Bavencio) til andrelinjehandling av metastatisk Merkelcellecarcinom*. Hentet 31. august 2021 fra https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2019_010_Avelumab_Bavencio_Andrelinjehandling%20ved%20merkelcellecarcinom%20revurdering_metodevurdering_offentlig%20versjon.pdf
- Statens legemiddelverk (2020c). *Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste. ID2019_107*. Hentet 31. august 2021 fra https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2019_107_Niraparib_Zejula_ovariekreft_metodevurdering_offentlig.pdf
- Statens vegvesen (2018). *Konsekvensanalyser. Håndbok V712*.
- Statens vegvesen (2021). *Anslagsmetoden. Håndbok R764*.
- TLV (2019). *Underlag för beslut om subvention - Nyansökan. Nämnden för läkemedelsförmåner. Nämnden för läkemedelsförmåner*. Hentet 31. august 2021 fra https://www.tlv.se/download/18.3bc17c8416f17f71663551d/1576672702113/bes191122_underlag_zejula.pdf
- TLV (2021). *Hur ska vi utvärdera och hur ska vi betala?*
- Vista Analyse (2020). *Noen krevende tema i samfunnsøkonomisk analyser. En undersøkelse av praksis i Statens prosjektmodell*. Concept rapport nr. 60, Av Haakon Vennemo, Jens Furuholmen, Orvika Rosnes og Leonid Andreev .

- Volden, G. H. (2019). Assessing public projects' value for money: An empirical study of the usefulness of cost-benefit analyses in decision making. *International Journal of Project Management*, 37, ss. 549-564.
- Wangsness, P. B., Rødseth, K. L., & Minken, H. (2015). *Håndtering og sammenstilling av usikkerhet i nyttekostnadsanalyser*. TØI-rapport 1443/2015.
- Wenzl, M., & Chapman, S. (2020). Performance-based managed entry agreements for new medicines in OECD countries. *OECD Health Working Paper*.
- Woods, B., Revill, P., Sculpher, M., & Claxton, K. (2016). Country-Level Cost-Effectiveness Thresholds: Initial Estimates and the Need for Further Research. *Value in Health*.
- Zethraeus, N., Johannesson, M., Jönsson, B., & M.Löthgren. (2003). Advantages of Using the Net-Benefit. *Pharmacoeconomics*, 21(1), 39-48.

Vedlegg

A Veiledere i andre sektorer

I dette vedlegget gir vi utdypende omtale av veilederne presentert i kapittel 0 sine anbefalinger om håndtering av usikkerhet.

A.1 Veisektoren (Statens vegvesen)

Usikkerhetsanalyse i den samfunnsøkonomiske analysen av veiprosjekter er behandlet i Statens vegvesens håndbok V172 Konsekvensanalyser (Statens vegvesen, 2018). Usikkerhetsanalyse og metode for å anslå investeringskostnaden fremgår i håndbok V764 Anslagsmetoden (Statens vegvesen, 2021).

Behandling av usikkerhet

I den samfunnsøkonomiske analysen anbefaler Statens vegvesen at det legges til grunn forventningsverdier for prissatte virkninger, både av kostnader og nyttevirksomheter (Statens vegvesen, 2018). For å synliggjøre usikkerheten i de prissatte konsekvensene anbefales en følsomhetsanalyse av et fåtall faktorer. Det anbefales som et minimum at det gjøres følsomhetsanalyser av kostnadsoverslag på anlegget og årlig trafikkvekst. På utrednings-, kommunedelplan- og reguleringsplannivå anbefales følsomhetsanalyser med henholdsvis ± 40 prosent, ± 25 prosent og ± 10 prosent av anleggskostnaden. Statens vegvesen (2018) inkluderer en standardisert formel for følsomhetsanalyser av trafikkvekst.²⁹

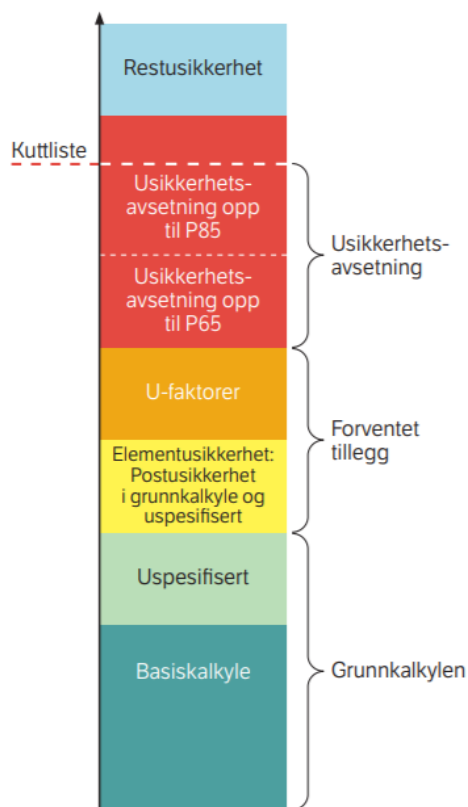
Videre angis det at rekke enhetspriser (trafikanternes tidsverdi, ulykkeskostnader, kjøretøykostnader, støy, luftforurensning og ulempekostnader) er omforente priser transportetatene imellom, og derfor ikke varieres i følsomhetsanalysen. I tillegg anbefales det at svært usikre effekter trekkes inn i følsomhetsanalysen, f.eks. oppnådd kollektivandel.

For å utarbeide anslag for investeringskostnaden benyttes Statens vegvesens anslagsmetode. Metoden lager stokastiske kostnadsoverslag og benytter en beregningsmetodikk med Monte Carlo-simulering, og det er mulig å modellere samvariasjon mellom poster (Statens vegvesen, 2021).³⁰ Metodikken er fremstilt i Figur A.1.

²⁹ $(1 + \beta)^{40} = 2 * (1 + \alpha)^{40} - 1$ α = mest sannsynlig trafikkvekst β = øvre grense

³⁰ Statens vegvesens håndbok R764 (Statens vegvesen, 2021) definerer et stokastisk kostnadsoverslag som tar utgangspunkt i usikre verdier. Det motsatte er deterministiske overslag, der man sier at et element i kostnadsoverslaget kommer til å koste et eksakt kronebeløp.

Figur A.1 Anslagsmetoden



Kilde: Statens vegvesen, 2021

Fremstilling av usikkerhet

I den samfunnsøkonomiske analysen er det presisert at resultatene fra følsomhetsanalysen for de ulike analysealternativene skal presenteres i tillegg til det forventede anslaget (Statens vegvesen, 2018). For ikke-prissatte virkninger angir veilederen at beslutningsrelevant usikkerhet må synliggjøres, spesielt dersom dette kan ha betydning for rangering mellom alternativene.

Når det gjelder anbefaling av konsept, anbefales det at beslutningsrelevant usikkerhet for de prissatte- og ikke-prissatte konsekvensene bør trekkes inn i vurderingen. Det gjøres en vurdering av om usikkerheten kan føre til endringer i rangering av alternativer. Veilederen inkluderer en tabell som kan brukes for å illustrere dette, som fremgår av Figur A.2.

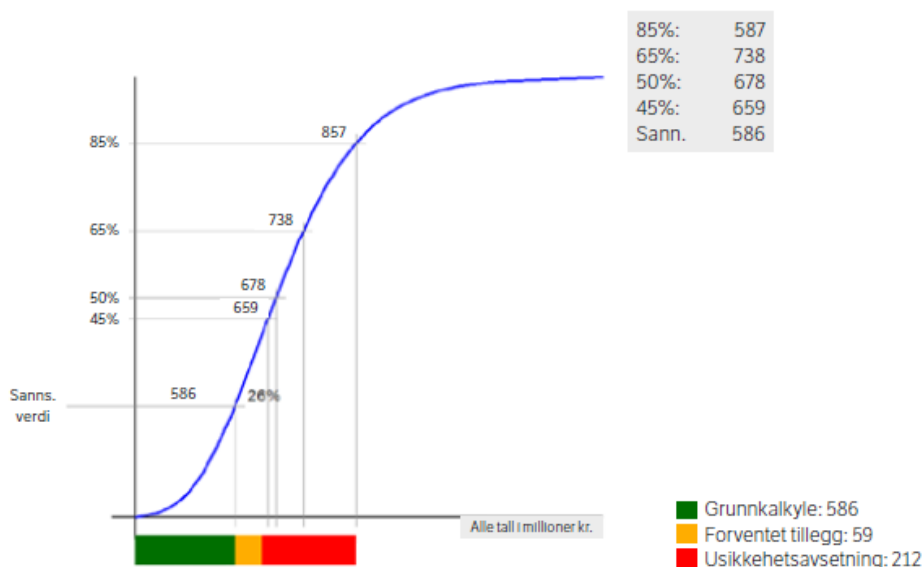
Figur A.2 Endelig rangering

		0	A	B	C	D
Prissatte konsekvenser	Netto nytte	0	-2000	-3900	-2200	-1600
	Netto nytte per budsjettkrone, NNB	0	-0,31	-0,53	-0,24	-0,18
	NNB, rangering	1	4	5	3	2
Ikke-prissatte konsekvenser	Ikke-prissatte konsekvenser	0	Stor negativ	Stor negativ	Kritisk negativ	Svært stor negativ
	Ikke-prissatte konsekvenser, rangering	1	2	3	5	4
	Foreløpig rangering	1	2 eller 3	4	5	2 eller 3
	Vurdering av usikkerhet	Ingen endret rangering	Ingen endret rangering	Ingen endret rangering	Ingen endret rangering	Ingen endret rangering
	Forslag til endelig rangering etter break-even-analyse	1	2	4	5	3

Kilde: Statens vegvesen, 2018

For investeringskostnaden anbefales det at usikkerheten fremstilles i grafisk form av en S-kurve. En S-kurve viser den kumulative sannsynlighetsfordelingen og gir et grafisk bilde av prosjektets usikkerhet. Figur A.3 under viser et eksempel på en S-kurve. X-aksen angir kostnadene og y-aksen angir sannsynligheten for å ende opp under kostnaden.

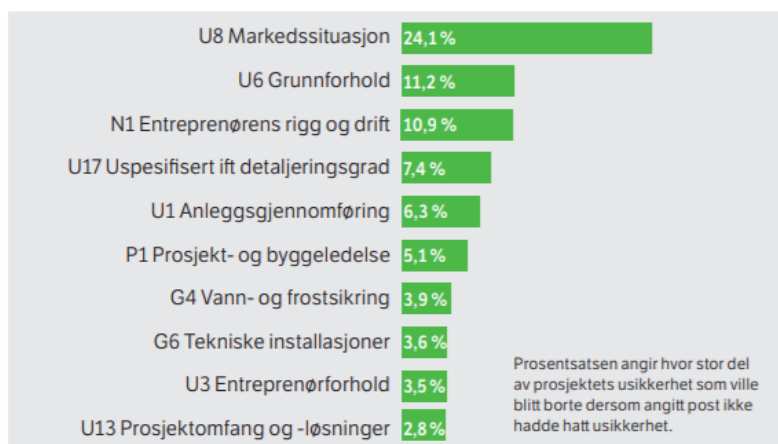
Figur A.3 Eksempel på S-kurve



Kilde: Statens vegvesen, 2021

I tillegg kan en usikkerhetsprofil brukes for å vise hvilke elementer i overslaget som forårsaker størst usikkerhet, vist i Figur A.4 under.

Figur A.4 Eksempel på en usikkerhetsprofil fra Anslagsverktøyet



Kilde: Statens vegvesen (2021)

A.2 Jernbanesektoren

Jernbanedirektoratets veileder i samfunnsøkonomiske analyser (2018) ligger tett opp til DFØ (2018) sine anbefalinger. Anslagene for prissatte virkninger i den samfunnsøkonomiske analysen skal baseres på forventningsverdier. I tillegg anbefales det gjennomføring av usikkerhetsanalyser i tråd med trinnene i DFØ (2018), som er beskrevet i kapittel 2.1. Det anbefales å gjøre en følsomhetsanalyse for å vise i hvilken grad prosjektets lønnsomhet er robust eller sårbart for endringer i forutsetningene. Veilederen angir at følsomhetsanalyser bør gjennomføres for forutsetninger som er kritiske for prosjektets lønnsomhet, f.eks. trafikk og transportvolum og investeringsnivå. Følgende utfall skal vurderes:

- For hver av forutsetningene bør lønnsomheten beregnes for et «realistisk verste utfall»- alternativ.
- I tillegg bør lønnsomheten beregnes for realistiske kombinasjoner av alternative forutsetninger, f.eks. redusert trafikkvolum og økt investeringsnivå.
- I tillegg beregnes hvor mye hver av forutsetningene må endres for at fortegnet på netto nåverdi skal påvirkes.

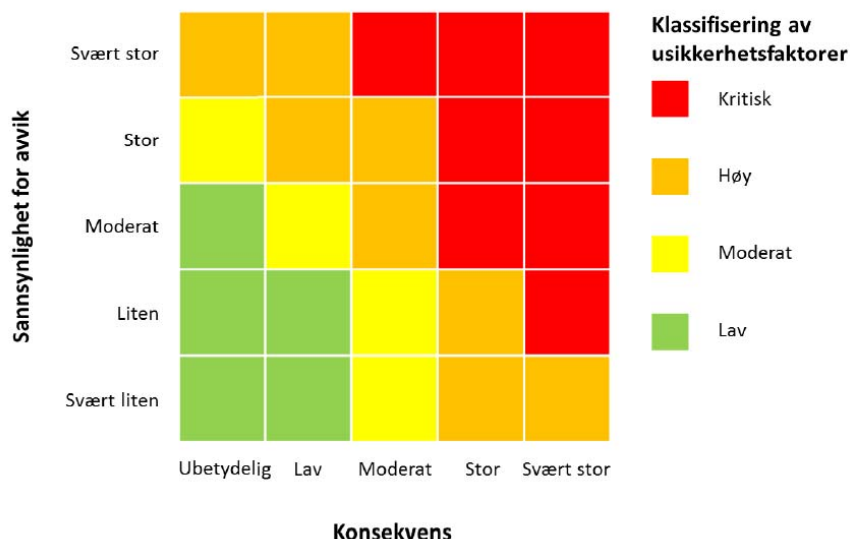
Til slutt fremgår det at analytikeren bør vurdere om det finnes aktuelle aktiviteter som kan redusere risikoen, beskrive disse og vurdere eventuelle kostnader knyttet til dem. Her trekkes realopsjoner inn, og det beskrives hvordan en kan vurdere realopsjonsverdier i tråd med DFØ (2018).

A.3 Forsvarssektoren

Forsvarsdepartementet har utarbeidet en veileder i samfunnsøkonomisk analyse for investeringer i forsvarssektoren, som er basert på retningslinjer og anbefalinger fra Finansdepartementet og DFØ (Forsvarsdepartementet, 2015). Veilederen angir at det skal gjennomføres en usikkerhetsanalyse og vurdering av fleksibilitet (realopsjoner). Det fremgår at «Alle alternativene skal ha en kvantifisert usikkerhetsanalyse. I tillegg bør usikkerhetsanalysen undersøke hvor følsom eller robust kostnaden i de analyserte tiltakene er for endringer i forutsetningene. Det skal også gjøres en kvalitativ vurdering av usikkerheter og forutsetninger». Trinnene i usikkerhetsanalysen følger i stor grad DFØ (2018).

Usikkerhet skal regnes ut for både investerings- og driftskostnadene. Videre skal usikkerhetene simuleres i et egnet simuleringsverktøy, der usikkerhetenes påvirkning på kostnaden til det totale prosjektet blir illustrert og kvantifisert. For den kvalitative usikkerhetsanalysen trekkes et såkalt risikokart frem som et nyttig verktøy, jf. Figur A.5 under.

Figur A.5 Risikokart



Kilde: Forsvarsdepartementet (2015)

I tillegg anbefales følsomhetsanalyser og scenarioanalyser for å vurdere de mest kritiske variablene og forutsetningene. Veilederen angir at sensitiviteten bør oppsummeres etter en fem punkts skala (ubetydelig, lav, moderat, stor, svært stor). For ikke-prissatte virkninger som er tallfestet i fysiske størrelser, sier veileder at usikkerheten kan vises i form av sannsynlige intervaller for disse størrelsene. Andre ikke-prissatte virkninger som vurderes som kritiske skal vurderes kvalitativt.

A.4 Petroleumssektoren

Olje- og energidepartementet (2018) sin sektorveileder om samfunnsøkonomiske analyser for petroleumssektoren legger også DFØs veileder til grunn. Veilederen anbefaler at det gjennomføres en følsomhetsanalyse av petroleumspriser. Den angir også at konsekvens av usikkerhet knyttet til årsakssammenhenger eller fremtidige hendelser bør belyses. Som eksempler på dette trekker veilederen frem usikkerhet om hvilken risikoreducerende effekt et arbeidsmiljøtiltak har, usikkerhet i sannsynlighet for en ulykke eller usikkerhet knyttet til hvilke fremtidige utbygginger som vil påvirkes av et tiltak. Videre peker veilederen på at fleksibilitet i tiltakene, enten ved utsettelse av oppstart eller mulighet for justeringer underveis, er en viktig mulighet for å redusere risiko.

I tillegg trekker veilederen frem «føre var-prinsippet».³¹ Noen typer tiltak kan ha fare for særlig katastrofale og irreversible konsekvenser, selv om sannsynligheten for at disse inntreffer er lav. Veilederen angir at en kvalitativ tilnærming kan brukes for å belyse slike situasjoner. I tillegg trekkes det frem at følsomhetsanalyser og break even-analyser kan brukes til å belyse effekten av alternative utfall.

³¹ For en grundigere omtale av prinsippet, se DFØ (2018) og NOU 2012: 16.

B Oversikt over case

B.1 Utvalgte case

Tabell B.1 Utvalgte case

Legemiddel	Diagnose/indikasjon	Usikkerhetskategori	Sentralt usikkerhetsmoment og håndtering i metodevurdering	Beslutning
Imbruvica (ibrutinib)	Mantelcellelymfom (MCL) (en type lymfekreft)	Fravær av kontrollarm	Legemiddelfirmaet brukte helse-data (RWE) for å etablere relativ effekt. SLV vurderte at det ikke er mulig å anslå størrelsen på mereffekten ift. relevante komparatorer.	Ikke innført.
Avelumab (Bavencio)	Metastatisk merkelcellekar-sinom (MCC) (en type hudkreft)	Fravær av kontrollarm	«Real world data» (RWD) brukt til å etablere relativ effekt. RWD ble ikke godkjent som hoveddokumentasjon for relativ effekt i 2018. 2020: Ny metodevurdering på grunnlag av ny informasjon. SLV gjennomførte en utforskende analyse av kostnads-effektiviteten og rekke scenarioanalyser, der de fleste scenarioene ble vurdert som like sannsynlige.	2018: Ikke innført. 2020: Innført i Norge som andrelinjehandling av MCC. NICE i UK og TLV i Sverige beregnet ICER basert på samme datagrunnlag som SLV fikk tilsendt. Tilgang i begge land.
Tisagenlecleucel (Kymriah)	Behandling av diffust storcellet B-cellelymfom (en type lymfekreft)	Ekstrapolering.	Usikkerhet om overlevelse. SLV argumenterer for andre forutsetninger enn de som opprinnelig lå til grunn i analysene som legemiddelfirmaet presenterer. Dette har store konsekvenser for de helseøkonomiske beregningene. Selv om det er stor usikkerhet gis det ingen vurdering av mulig utfallsrom – over og under det som	Ikke innført. I sin kommentar til metodevurderingen illustrer Novartis hvordan tre miljøer – NICE i England, Novartis og SLV – ender opp med ulike framskrivinger av overlevelse basert på det

Legemiddel	Diagnose/indikasjon	Usikkerhetskategori	Sentralt usikkerhetsmoment og håndtering i metodevurdering	Beslutning
Niraparib (Zejula)	Behandling av eggstokkreft hos pasienter med tilbakefall på platinabasert kjemoterapi.	Ekstrapolering	<p>presenteres som SLV foretrukne alternativ.</p> <p>SLV vurderer med at det er svært stor usikkerhet knyttet til anslagene på kostnaden per QALY, og at dette først og fremst skyldes det usikre grunnlaget som overlevelsesratene bygger på</p> <p>SLV viser hvordan ulike forutsetninger gir ulike kostnader per QALY, men velger her sitt foretrukne alternativ uten å vurdere rimeligheten (sannsynligheten) av andre.</p>	<p>samme tilgjengelige datamateriale.</p> <p>Innført.</p>
Voretigene Ne-parvovec (Luxturna)	Synstap på grunn av arvelig retinal dystrofi som skyldes mutasjoner i RPE65-genet	Engangsbehandling	<p>Usikkerhet knyttet til langtidseffekter, og QALY.</p> <p>SLV har gjort en egen analyse der de endrer noen av forutsetningene fra legemiddelfirmaets modell, herunder kortere effektvarighet og langsommere progresjon av synstap. Dette gir en betydelig høyere merkostnad per vunnet QALY sammenlignet med legemiddelfirmaets anslag.</p> <p>SLV gjør scenarioanalyser for å utforske usikkerheten og vurderer at deres hovedalternativ både kan være for optimistisk og konservativt.</p>	<p>Betinget innføring. Blant annet skal alle pasienter som får behandlingen følges opp over tid og inngå i et kvalitetsregister, og det skal gjøres en ny vurdering etter se- nest fire år.</p>

B.2 Innsendte case

Tabell B.2 Innsendte case

Produkt	Firma	Indikasjon	Kategori usikkerhet	Innført i Norge
Lanadelumab (Takhxyro)	Takeda	Hereditært angioødem	Fravær av kontrollarm	Ikke innført
Imbruvica (ibrutinib)	Janssen	Mantelcelle lymfom (MCL)	Fravær av kontrollarm	Ikke innført
Daratumumab i kombinasjon med bortezomib, talidomid og deksametason	Janssen	Induksjonsbehandling før stamcelletransplantasjon ved benmargskreft	Usikkerhet som medfører ingen konklusjon fra SLV	Ikke innført
Voretigene Neparvovec (Luxturna)	Novartis	Lebers medfødte synstap knyttet til mutasjoner i RPE65 genet	Engangsbehandling	Betinget innføring
Tisagenlecleucel (Kymriah)	Novartis	Behandling av diffust storcellet B-cellelymfom	Ekstrapolering	Ikke innført
Avelumab (Bavencio)	Merck/Pfizer	Andrelinjebehandling av metastatisk Merkelcellekarsinom	Fravær av kontrollarm	2018: Ikke innført. 2020: Innført i Norge som andrelinjebehandling av MCC.
Niraparib (Zejula)	GSK	Vedlikeholdsbehandling av BRCA-negative pasienter med tilbakefall av platinasensitiv, høygradig serøs kreft i ovarieepitel eller eggleder eller primær peritonealkreft, med respons (fullstendig eller delvis) på platinabasert kjemoterapi.	Ekstrapolering	Innført
Bavencio i kombinasjon med Inlyta	Merck/Pfizer	Førstelini behandling av avansert nyrecellekarsinom (RCC)	Ekstrapolering	Ikke innført

Venetoklaks (Venclyxto)	AbbVie	Behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL)	Saker der usikkerhet medfører at SLV ikke ønsker å konkludere/estimere ICER	Betinget innføring
Brentuksimab vedotin (Adcetris) - Indikasjon III	Takeda	Behandling av pasienter med CD30+ Mycosis fungoides eller kutant storcellet anaplastisk T-celle lymfom etter minst en tidligere behandling.	Saker der usikkerhet medfører at SLV ikke ønsker å konkludere/estimere ICER	Ikke innført
Pembrolizumab (Keytruda)	MSD	Adjuvant melanom (føflekkreft)	Ekstrapolering	Betinget innføring



Vista Analyse AS
Meltzers gate 4
0257 Oslo

post@vista-analyse.no
vista-analyse.no