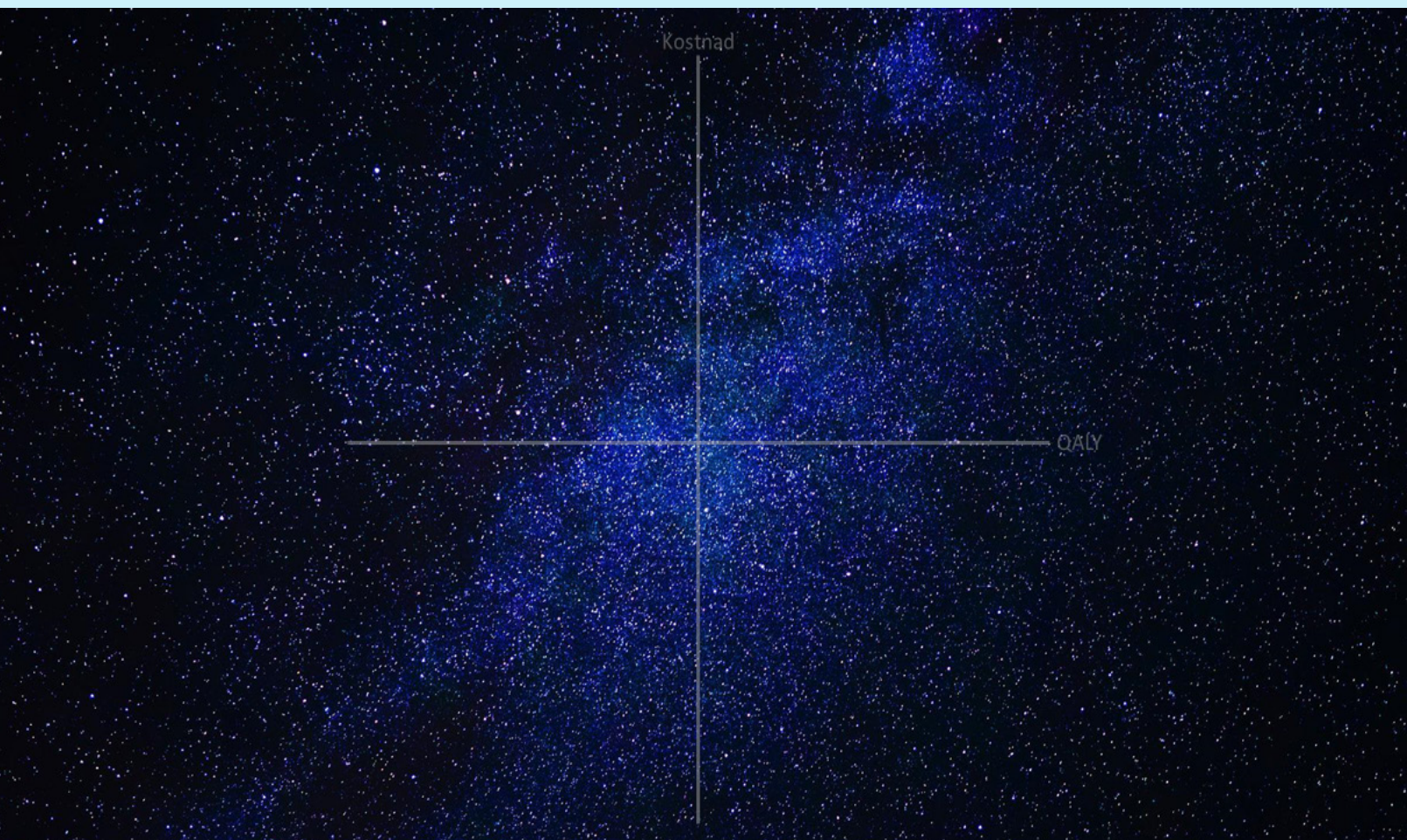


Centrum för utvärdering av medicinsk teknologi

Precision i hälsoekonomiska utvärderingsresultat och osäkerhet i prioriteringsbeslut

Lina Gruneau, Mikael Svensson, Martin Henriksson

CMT Rapport 2022:1



Precision i hälsoekonomiska utvärderingsresultat och osäkerhet i prioriteringsbeslut

Lina Gruneau¹, Mikael Svensson², Martin Henriksson¹

¹Centrum för utvärdering av medicinsk teknologi, enheten för hälso- och sjukvårdsanalys, Linköpings universitet

²Avdelningen för samhällsmedicin och folkhälsa, Institutionen för medicin, Göteborgs universitet

CMT Rapport 2022:1

CMT – Centrum för utvärdering av medicinsk teknologi

www.liu.se/cmt

Twitter: @cmt_liu

LIU CMT RA/2201

ISSN 0283-1228

eISSN 1653-7556

Förord

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) genomför på uppdrag av regeringen ett arbete med att utveckla metoder för hälsoekonomiska utvärderingar av precisionsmedicin och betalningsmodeller för avancerade terapiläkemedel (ATMP). TLV redovisar i sin andra rapport inom ramen för uppdraget ett antal nya möjliga metoder som kan användas i en hälsoekonomisk utvärdering för att värdera huruvida de priser som företagen efterfrågar är rimliga i förhållande till läkemedlens nytta. Eftersom hälsoekonomiska utvärderingar alltid är behäftade med osäkerhet i skattningarna är frågan om hur osäkerhet skall analyseras och beskrivas central för precisionsmedicin och ATMP då dataunderlagen ofta är knapphändiga. I en slutsats från ett tidigare arbete om utmaningarna med att utvärdera kostnader och hälsoeffekter inom ramen för precisionsmedicin konstaterades det att osäkerheten i skattningarna av kostnadseffektivitet kommer att öka när patientpopulationerna som utvärderas blir allt mindre. Vidare framgick det i de tidigare arbetena att TLVs ansats för att beskriva och analysera osäkerhet inte alltid är helt tydlig. Som en del i TLVs regeringsuppdrag ingår det att beskriva och tydliggöra osäkerheter i skattningar av kostnadseffektivitet samt hur dessa osäkerhet kan påverka osäkerhet i prioriteringsbeslut och den här rapporten är en del i det arbetet.

Rapporten är fristående från den rapport som TLV skrivit inom ramen för regeringsuppdraget men har som mål att ge en kompletterande beskrivning av de osäkerheter som oftast föreligger när hälsoekonomiska utvärderingar utgör en del av ett underlag för prioriteringsbeslut. Förhoppningen är att denna rapport tillsammans med TLVs rapport ska stimulera till fortsatt diskussion om potentiella lösningar för att hantera utmaningar inte bara med precisionsmedicin och ATMP utan även med beslutsfattande under osäkerhet generellt inom hälso- och sjukvården.

Martin Henriksson

Docent, universitetslektor

Centrum för utvärdering av medicinsk teknologi (CMT)

Linköpings universitet

2022-05-01

Innehåll

1	Introduktion	1
2	Osäkerhet och prioriteringsbeslut i Sverige.....	2
3	Metodöversikt ekonomiska utvärderingar	3
3.1	Ett väldefinierat beslutsproblem	3
3.2	Utfallsmått och kostnader	3
3.3	Modeller som analytisk metod	4
3.4	Validitet.....	5
4	Osäkerhet i utvärderingens resultat	7
4.1	Källor till osäkerhet	7
4.1.1	Parameterosäkerhet	7
4.1.2	Strukturell osäkerhet	9
4.2	Metoder för att analysera och förstå osäkerhet	10
4.2.1	Envägs känslighetsanalys	10
4.2.2	Flervägs känslighetsanalys	11
4.2.3	Tröskelvärdesanalys.....	11
4.2.4	Probabilistisk känslighetsanalys.....	12
5	Beslut under osäkerhet.....	13
5.1	Precision i skattningar och osäkerhet i beslut	13
5.1.1	Sannolikhet att fatta fel beslut	14
5.1.2	Konsekvens av att fatta fel beslut.....	15
5.2	Värde-av-information analys	15
6	Ett illustrativt exempel.....	17
6.1	Modellbeskrivning.....	17
6.2	Modellens hälsoekonomiska resultat	18
7	Osäkerhetsanalys	20
7.1	Validitet - modellens anatomi.....	20
7.2	Deterministisk känslighetsanalys.....	23
7.2.1	Osäkerhet i behandlingseffekt	25
7.2.2	Deterministisk känslighetsanalys för behandlingseffektens duration och storlek	26
7.3	Probabilistisk känslighetsanalys.....	32
7.4	Beslutsosäkerhet.....	35
7.4.1	Förväntat värde av perfekt information	36
7.4.2	Förväntat värde av perfekt partiell information.....	38

7.4.3	Effektiv forskningsdesign	39
7.5	Analys av strukturell osäkerhet.....	40
8	Diskussion	42
9	Referenser.....	45

Figurförteckning

Figur 1. Illustration av beslutsproblem och kostnadseffektivitetsanalys.....	3
Figur 2. Illustration av sannolikhetsfördelningar	8
Figur 3. Illustration av tröskelvärdesanalys.....	12
Figur 4. Illustration av osäkerhet i resultat från kostnadseffektivitetsanalyser	14
Figur 5. Flödesschema för värde-av-information analys	16
Figur 6. Illustration av exempelmodell	17
Figur 7. Illustration av Markov trace	20
Figur 8. Hälsoekonomiska utfall per tidsperiod i modellen	22
Figur 9. Tornadodiagram	24
Figur 10. Tvåvägs känslighetsanalys med duration och magnitud.....	28
Figur 11. Illustration av utvidgad Markovstruktur.....	29
Figur 12. Markov trace med årlig sannolikhet att förlora behandlingseffekt	30
Figur 13. Tvåvägs känslighetsanalys med behandlingseffekt och sannolikhet att förlora effekt.....	31
Figur 14. Resultat från PSA i kostnadseffektivitetsplanet.....	33
Figur 15. Cost-effectiveness acceptability curve (CEAC)	34
Figur 16. Fördelning av inkrementell net health benefit	35
Figur 17. Illustration av värdet av information	35
Figur 18. Resultat EVPI för hela populationen	37
Figur 19. Resultat EVPPI för grupper av parametrar	39

Tabellförteckning

Tabell 1. Exempel på parameterosäkerhet.....	8
Tabell 2. Exempel på envägs känslighetsanalys (sannolikheter)	10
Tabell 3. Illustration av envägs känslighetsanalys (diskonteringsränta).....	11
Tabell 4. Illustration av flervägs känslighetsanalys	11
Tabell 5. Inputvärden för exempelmodellen	18
Tabell 6. Resultat kostnadseffektivitetsanalys (grundanalys)	18
Tabell 7. Markov trace i tabellformat.....	21
Tabell 8. Resultat kostnadseffektivitetsanalys (ej diskonterade)	22
Tabell 9. Envägs känslighetsanalys av behandlingseffektens storlek.....	23
Tabell 10. Resultat envägs känslighetsanalyser	24
Tabell 11. Känslighetsanalys duration av behandlingseffekt	27
Tabell 12. Resultat kostnadseffektivitetsanalys med årlig sannolikhet att förlora behandlingseffekt	30
Tabell 13. Illustration av principen för förväntad värde vid perfekt information.....	36
Tabell 14. Illustration av EVPPI för sannolikheter.....	38

1 Introduktion

Resultaten från kostnadseffektivitetsanalyser är ett viktigt underlag för beslut om hur hälso- och sjukvårdens knappa resurser skall prioriteras i Sverige. Detta är kanske mest tydligt i hur Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) använder kostnadseffektivitetsanalyser som underlag för beslut om pris och subvention av läkemedel (1). Kostnadseffektivitetsanalyser är alltid behäftade med mer eller mindre osäkerhet i skattningarna, delvis på grund av osäkerhet i de parametrar som ligger till grund för analysen. En slutsats från ett tidigare arbete om utmaningarna med att utvärdera kostnader och hälsoeffekter inom ramen för precisionsmedicin (2) var att osäkerheten i skattningarna av kostnadseffektivitet kommer att öka när patientpopulationerna som utvärderas blir allt mindre.

Inom ramen för TLV:s arbete har detta accentuerats under senare år där allt fler läkemedel riktade till små patientpopulationer med begränsat underlag om klinisk effekt och kostnadseffektivitet är föremål för ansökan om pris och subvention. Osäkerheten i skattningar av kostnadseffektivitet skall dock inte blandas ihop med osäkerhet i prioriteringsbeslut. Det har under lång tid poängterats i den internationella metodlitteraturen att låg precision i skattningarna av kostnadseffektivitet inte behöver innebära att ett beslut är osäkert. Även det omvända kan gälla, hög precision i skattningarna av kostnadseffektivitet behöver inte betyda att ett beslut är förknippat med låg osäkerhet (3).

TLV:s ansats för att beskriva och analysera osäkerhet är inte alltid helt tydlig, något som identifierades i ett nyligen rapporterat regeringsuppdrag (4). Mot bakgrund av detta har TLV fått ett nytt regeringsuppdrag som delvis fokuserar på hur de osäkerheter som är förknippade med hälsoekonomiska underlag kan beskrivas och tydliggöras (5). Syftet med den här rapporten är att lägga en grund för samt bidra till det arbetet genom att:

- sammanställa relevant litteratur på området och beskriva olika typer av osäkerhet,
- illustrera principerna för hur osäkerhet kan analyseras och kvantifieras med hjälp av enkla exempel,
- belysa en av de fundamentala parametrarna i alla hälsoekonomiska utvärderingar - klinisk effekt,

och utifrån detta diskutera vad som kan tänkas utgöra en rimlig praxis för reellt beslutsfattande inom de ramar som finns stipulerade för hur prioriteringar av hälso- och sjukvårdens resurser skall göras i Sverige. I framställningen läggs ett visst fokus på exempel från TLV och hur TLV kan hantera utmaningarna med osäkerhet i hälsoekonomiska utvärderingar, men framställningen är giltig för alla prioriteringsbeslut inom hälso- och sjukvården.

2 Osäkerhet och prioriteringsbeslut i Sverige

Beräkningen av kostnadseffektivitet är en del av det underlag som många beslutsfattare behöver ta ställning till vid prioriteringsbeslut. Det bör noteras att ett beslut generellt fattas mot bakgrund av ett antal överväganden och inte enbart kostnadseffektivitet. Prioriteringsbeslut i hälso- och sjukvården ska utgå från de tre grundläggande principerna i den etiska plattformen: människovärdesprincipen - att vården ska ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet, behovs- och solidaritetsprincipen – att den som har det största behovet av hälso- och sjukvården ska ges företräde till vården, samt kostnadseffektivitetsprincipen – att det bör eftersträvas en rimlig relation mellan kostnader och effekt mätt i förbättrad hälsa och förhöjd livskvalitet (6). Detta innebär i praktiken att människovärdesprincipen sätter en gräns för vilka aspekter som inte får beaktas i beslutsfattandet, exempelvis socioekonomisk status och etnicitet. Hur behovs- och solidaritetsprincipen och kostnadseffektivitetsprincipen skall tolkas och vägas ihop har varit föremål för diskussion och debatt under lång tid då det i praktiken är svårt att sätta den ena principen strikt före den andra.

Nuvarande praxis i de flesta sammanhang där användningen av hälsoekonomiska utvärderingar är någorlunda formaliserad är att jämföra kostnadseffektivitetskvoten mot ett så kallat tröskelvärde. TLV accepterar exempelvis i regel en kostnad på en miljon kronor per år i full hälsa för behandling av sjukdomar med mycket hög svårighetsgrad och kan acceptera en kostnad på två miljoner kronor om sjukdomen också är sällsynt (7,8).

Hur osäker skattningen av kostnadseffektivitet bedöms vara och om denna osäkerhet eventuellt spelat någon roll när TLV fattar beslut är en central fråga i denna rapport. I beslutet för Ontozry verkade exempelvis osäkerheten i skattningen av kostnadseffektivitet vara relativt hög då TLV skriver (9):

”TLV:s resultat bedöms vara behäftade med hög osäkerhet vilket främst beror på osäkerhet kring långsiktig effektskillnad mellan Ontozry och interventionen, kostnader för rutinvård och vård vid epileptiska anfall samt övergångssannolikheter i modellen för de patienter som avslutar behandling med Ontozry eller Vimpat.”

Osäkerheten i de nämnda inputparametrarna och efterföljande skattningar av kostnadseffektivitet förefaller dock inte ha påverkat osäkerheten i själva beslutet utifrån de känslighetsanalyser som genomförts då myndigheten också konstaterar:

”TLV redovisar känslighetsanalyser som visar att resultaten är robusta i den mening att alla känslighetsanalyser indikerar att kostnaden för behandling med Ontozry är rimlig i förhållande till nyttan vid jämförelse mot Vimpat.”

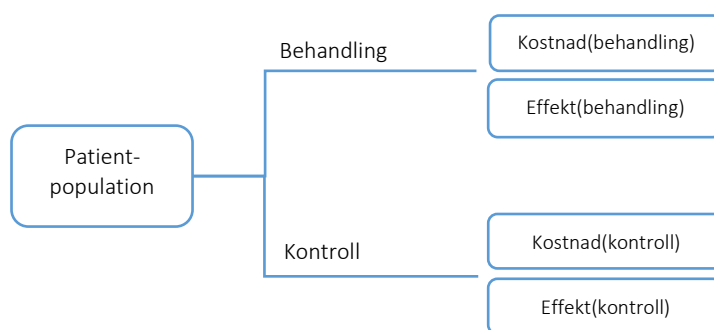
I detta exempel är slutsatserna relativt tydliga även om begreppet ”hög osäkerhet” i det första citatet inte är väl definierat. Även slutsatsen att ”alla känslighetsanalyser” indikerar att kostnaden för behandling med Ontozry är rimlig är öppet för tolkning. Betyder det exempelvis att det inte finns någon risk att kostnaden är för hög? I rapporten hoppas vi kunna bidra med terminologi och metodik som kan tydliggöra innebörden i den här typen av slutsatser.

3 Metodöversikt ekonomiska utvärderingar

Syftet med hälsoekonomiska utvärderingar är att skatta kostnader och hälsoeffekter av insatser i hälso- och sjukvården. I den här rapporten fokuserar vi på osäkerhet i resultaten av sådana utvärderingar och hur dessa osäkerheter kan påverka osäkerhet i beslut om vilka behandlingar som bör tillhandahållas i hälso- och sjukvården. Det metodologiska ramverket för att skatta kostnader och hälsoeffekter går inte igenom i detalj här. Vi har beskrivit detta mer detaljerat i en annan rapport och det finns flera läroböcker i ämnet (2,10–12). Vissa komponenter av hälsoekonomiska utvärderingar repeteras kortfattat här för att ge en kontext till analyserna och diskussionen som följer, vilka förutsätter att läsaren är familjär med utvärderingshantverket.

3.1 Ett väldefinierat beslutsproblem

En central del i alla hälsoekonomiska utvärderingar är att själva beslutsproblemet som skall analyseras tydligt definieras. Vilka behandlingar eller preventiva åtgärder är det som skall jämföras och vilka patientgrupper eller andra individer är det som berörs av åtgärderna? I Figur 1 visas en enkel skiss av ett beslutsproblem där en behandling jämförs med en kontrollbehandling (vilket oftast innebär nuvarande standardbehandling i klinisk rutinsjukvård) för en väldefinierad patientpopulation. Genom att skatta kostnader och effekter för behandling och kontroll beräknas en inkrementell kostandseffektivitetskvot (ICER) som visar den merkostnad som krävs för att uppnå ytterligare en effektenhet om man ger behandling i stället för kontroll.



$$ICER = \frac{Kostnad (behandling) - Kostnad (kontroll)}{Effekt (behandling) - Effekt (kontroll)} = \frac{\Delta Kostnad}{\Delta Effekt}$$

Figur 1. Illustration av beslutsproblem och kostnadseffektivitetsanalys

Den exempelmodell som används senare i rapporten analyserar ett fiktivt beslutsproblem utifrån illustrationen i figuren och jämför ett behandlingsalternativ med ett kontrollalternativ.

3.2 Utfallsmått och kostnader

Eftersom kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs) är det effektmått som idag generellt används i hälsoekonomiska utvärderingar används det som utfallsmått i analyserna. Det bör poängteras att diskussionen och analyserna om osäkerhet är lika giltiga om andra utfallsmått används. På samma sätt påverkas inte principerna för osäkerhet i resultaten från hälsoekonomiska utvärderingar av vilka kostnadsposter som ingår i analysen. Grundprincipen är att alla konsekvenser, oavsett var i samhället de inträffar, bör beaktas. Kostnader för sjukhusinläggningar, besök i öppen- och primärvård samt läkemedel belastar i regel regionernas budgetar och brukar benämnas sjukvårdskostnader. Omsorg och

rehabiliteringskostnader kan rimligtvis också ses som sjukvårdskostnader och faller med dagens organisation till stor del på kommunernas budgetar. Kostnader kan också bäras av individer själva, anhöriga eller andra delar av samhället genom påverkan på funktions- och arbetsförmåga. I analyserna av vår exempelmodell håller vi oss till relativt få kostnadsposter för att förenkla framställningen.

Om Behandling (B) representerar den nya behandlingen som är föremål för utvärdering och prioriteringsbeslut och kontroll (K) representerar ett relevant jämförelsealternativ är $K(B)$ och $K(K)$ de kostnader som uppstår om behandling respektive kontroll skulle ges till den aktuella patientgruppen. $QALY(B)$ och $QALY(K)$ är hälsoeffekten mätt som kvalitetsjusterad överlevnad med behandling respektive kontroll.

Det är med andra ord osäkerheten i följande uträkning som är föremål för denna rapport:

$$ICER = \frac{K(B) - K(K)}{QALY(B) - QALY(K)} = \frac{\Delta K}{\Delta QALY}$$

Denna kostnad per QALY när behandling ges i stället för kontroll kan sedan jämföras med vad som anses vara en acceptabel kostnad per QALY. Detta aktualiserar frågan vad det betyder att en behandling är kostnadseffektiv och hur prioriteringsbeslut skall tolkas där andra aspekter än just kostnadseffektivitet kan påverka ett beslut (2,13). Den frågeställningen är inte i fokus i denna rapport, men den kan inte heller helt ignoreras eftersom det behövs ett så kallat tröskelvärde för att kunna konvertera beräkningen av ICER till en skala som är enklare att tolka när osäkerhet analyseras. Vidare behövs en tolkning av kostnadseffektivitet när kostnader för att fatta "fel" beslut skall beräknas.

En enkel omskrivning av ICER kan göras i termer av net health benefit (NHB) eller inkrementell NHB (INHB) för behandling jämfört med kontroll:

$$INHB_{(behandling\ vs\ kontroll)} = [QALY(B) - QALY(K)] - \left[\frac{K(B) - K(K)}{k} \right]$$

Den första delen av uttrycket visar hur många QALYs som vinnas med den nya behandlingen. Den andra delen av uttrycket visar kostnaden för den nya behandlingen uttryckt i termer av förlorade QALYs, där k representerar tröskelvärdet för kostnadseffektivitet. Om kostnadsskillnaden mellan behandling och kontroll är 200 000 kr och tröskelvärdet (k) utifrån alternativkostnadsansatsen är exempelvis 500 000 kronor, så leder kostnadsökningen till en undanträngning av 0,4 QALYs i andra delar av hälso- och sjukvården. Den nya behandlingen måste därför öka antalet QALYs jämfört med kontrollbehandlingen med mer än 0,4 QALYs för att INHB ska vara positiv och behandlingen anses kostnadseffektiv.

Det kan konstateras att ICER och INHB innehåller samma information även om de uttrycks på olika sätt. Om ICER är lägre än tröskelvärdet (k) så är INHB positiv. Vet vi osäkerheten i ICER vet vi också osäkerheten i INHB, den förra är dock något svårare att hantera tekniskt eftersom den är en kvot där tolkningen inte alltid är entydig eftersom samma ICER kan betyda olika saker beroende på i vilken kvadrant av kostnadseffektivitetsplanet den befinner sig.

3.3 Modeller som analytisk metod

I en tidigare rapport diskuterades mer utförligt de metodologiska val och de analytiska metoder som krävs för att skatta ICER eller INHB (2). Där konstaterades att modellanalyser är centrala för merparten av tillämpade kostnadseffektivitetsstudier eftersom information från många källor, inklusive kliniska prövningar, behöver syntetiseras för att skatta relevanta kostnader och QALYs förknippade med olika behandlingsalternativ. Data behöver ofta extrapoleras från intermediära hälsoutfall till QALYs samt

över en längre tidshorisont än det finns data från kliniska prövningar. Analytiska val i utvärderingsprocessen innefattar tidshorisont för analysen (ofta är individers återstående livslängd relevant) samt vilka kliniska händelser och hälsotillstånd som behöver finnas med i modellen för att beskriva och simulera sjukdomens naturalförlopp samt behandlingars inverkan på naturalförloppet i enlighet med aktuell kunskap om sjukdomen. Allt detta innebär att en modellbaserad kostnadseffektivitetsanalys ofta innehåller ett stort antal parametrar (inte sällan fler än 100) som ligger till grund för skattningarna av kostnader och QALYs. Det analytiska ramverket med modellstudier är väletablerat och de flesta kostnadseffektivitetsanalyser som genomförs idag bygger på en modellanalys. Därav kommer vi ibland referera till "modellen" eller "modellens resultat" i framställningen nedan som en synonym till resultatet från en kostnadseffektivitetsanalys som bygger på en modellanalys. Det är precisionen i de här modellbaserade skattningarna av kostnadseffektivitet samt hur denna precision kan påverka osäkerheten i beslut som är i fokus i denna rapport. Innan vi diskuterar detta i detalj beskrivs kort det närliggande begreppet validitet.

3.4 Validitet

Validitet är en central aspekt för att resultaten från modellbaserade kostnadseffektivitetsanalyser skall anses trovärdiga (14). När en hälsoekonomisk modell utvecklas och analyseras är det därför viktigt att utröna om modellen betar sig i linje med vad som förväntas mot bakgrund av befintlig kunskap om en sjukdom (15). En mer djupgående beskrivning av validitet ligger inte inom ramen för den här rapporten men finns väl beskriven i litteraturen (14,15). Vi kommer dock att illustrera hur modellvaliditet enkelt kan testas och redovisas med hjälp av den exempelmodell som presenteras i kapitel 6 eftersom analyserna av osäkerhet inte är relevanta om modellen som resultaten bygger på inte är valid. Förenklat kan modellvaliditet delas upp i intern och extern validitet. Intern validitet syftar på om modellen innehåller tekniska felaktigheter såsom programmeringsfel eller felaktigt infogade data. Intern validitet kan testas genom att analysera olika scenarier där parametervärden varierar för att undersöka att modellen betar sig som förväntat. Andra forskare kan också granska modellen för att hitta eventuella programmeringsfel. Extern validitet syftar på om modellen ger resultat som är rimliga i förhållande till befintlig kunskap om sjukdomsförlopp och behandlingar för ett specifikt beslutsproblem. Exempelvis kan predikterad mortalitet jämföras med mortalitet i normalbefolkningen för att undersöka om resultaten verkar rimliga. Ett annat exempel är att undersöka hur länge individer i en modell befinner sig i ett visst sjukdomstillstånd eller hur lång tid det tar för en patient att progrediera till ett svårare sjukdomstillstånd. Modellens prediktioner kan då jämföras med exempelvis resultat från registerstudier eller andra uppföljningsdata från rutinsjukvård för att undersöka modellens externa validitet. I sådana fall är det naturligtvis viktigt att inte validera en modell mot bakgrund av de data som faktiskt användes i modellen (15).

Modellvaliditet är också en funktion av validiteten i varje enskilt parametervärde som används i modellen, vilket i sin tur i stor utsträckning beror på studiedesignen som använts för att skatta dessa värden. En central parameter i de flesta kostnadseffektivitetsanalyser är den skattade behandlingseffekten. Validiteten i en sådan skattning kan också delas in i intern och extern validitet, där intern validitet avser om det finns en risk för systematiska fel i skattningen av behandlingseffekt i studien som utvärderar effekten. En sådan risk relateras ofta till om studien har randomiserat de alternativa behandlingarna till patienter eller inte - där en randomiserad studiedesign (RCT) generellt anses ha lägre risk för systematiska fel än observationella studier. Med extern validitet i behandlingseffekt avses hur väl den skattade effekten inom ramen för studien kan generaliseras till den relevanta patientpopulationen i klinisk praxis. Vi återkommer till detta senare i rapporten då behandlingseffekt ofta är en grund för osäkerhet i kostnadseffektivitetsanalyserna.

När osäkerheter i resultaten av en modellbaserad kostnadseffektivitetsanalys diskuteras och analyseras i rapporten utgår vi ifrån att resultaten bygger på en validerad modell. Vi kommer att visa hur enkla figurer och resultat kan presenteras på ett sätt som ger förståelse för mekanismerna som driver modellens resultat för att göra modellens anatomi begriplig så att externa användare kan känna förtroende för de resultat som presenteras. Att tydligt presentera resultat som kan påvisa modellens validitet är ett viktigt steg i en sådan process. Ett annat är självklart transparens när det gäller dokumentation av modellen där modellstruktur, ekvationer, parametervärden och antaganden behöver redovisas i detalj (14).

4 Osäkerhet i utvärderingens resultat

Resultaten från kostnadseffektivitetsanalyser är som antytts i princip alltid behäftade med osäkerheter eftersom de ofta bygger på relativt komplexa modellstrukturer där kostnader och hälsoutfall av olika åtgärder simuleras över långa tidshorisonter baserat på ett stort antal antaganden. Det är därför viktigt att systematiskt utvärdera och rapportera osäkerheter förknippade med en modellbaserad kostnadseffektivitetsanalys (16). I det här kapitlet görs en övergripande genomgång av källor till osäkerhet samt metoder för att analysera och förstå dem. Fördjupade analyser redovisas i efterföljande kapitel.

4.1 Källor till osäkerhet

I litteraturen som berör osäkerheter i resultaten av hälsoekonomiska utvärderingar används begreppet osäkerhet på lite olika och ibland förvillande sätt. Vi fokuserar här på de två typer av osäkerhet som brukar anges som de mest centrala (17,18).

- Parametersäkerhet innebär att det sanna värdet av en parameter som ingår i en modell, exempelvis storleken på riskreduktionen för ett visst utfall med behandling jämfört med kontroll (behandlingseffekten), inte är känt med säkerhet.
- Strukturell osäkerhet syftar på den osäkerhet som inte handlar om specifika värden som antagits i en modell, utan i stället på exempelvis osäkerhet om exakt vilka kostnadsposter som ska ingå i modellen, om alla relevanta hälsoeffekter och stadier av en sjukdom har inkluderats i modellen, samt vilket tidsperspektiv som antas i analysen.

4.1.1 Parametersäkerhet

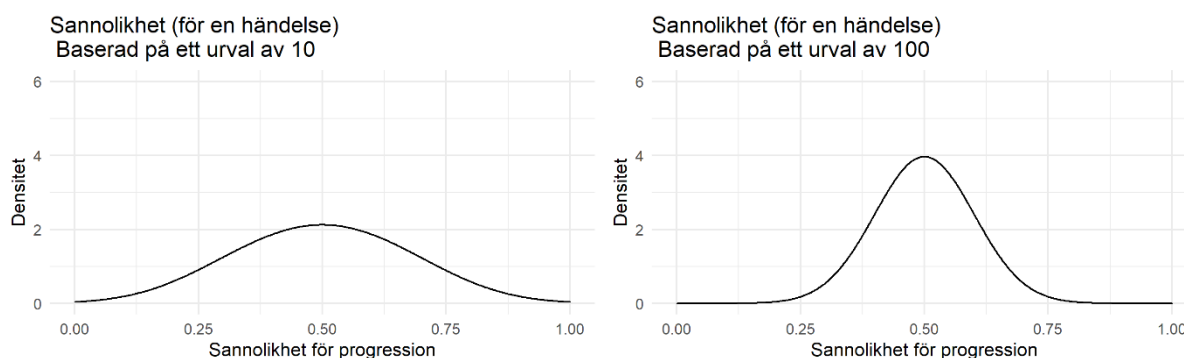
Det krävs ofta ett stort antal parametrar för att genomföra en modellbaserad kostnadseffektivitetsanalys och det är inte ovanligt att flera av parametrarna är skattade med relativt avancerade statistiska metoder tillsammans med ett antal antaganden om hur parametrarna kommer att utvecklas på lång sikt. Några kategorier av parametrar som i princip alltid ingår i de mer avancerade modellanalyserna visas i Tabell 1. I tabellen beskrivs också några vanliga källor till osäkerheter i parameterskattningarna.

Som framgår i Tabell 1 är det inte alltid tydligt vilken källa till osäkerhet som ger upphov till att en parameter i en modell är förknippad med osäkerhet. Om en enarmad studie ligger till grund för skattningen av behandlingseffekt är osäkerheten i den relativa effektskattningen av strukturell karaktär och litteraturen är inte alltid entydig om detta skall kategoriseras som parametersäkerhet eller strukturell osäkerhet (18,19). Den här typen av strukturell osäkerhet i skattningen av vissa parametervärden leder sedan till parametersäkerhet i själva modellen.

Tabell 1. Exempel på parameterosäkerhet

Parameter	Hur parametern vanligtvis inkluderas i analysen	Vanliga källor till osäkerhet
Grundrisk (baseline risk)	Sannolikhet för död, sjukdomsprogression eller andra kliniska händelser med kontrollbehandling.	- Skattningar över en längre tidshorisont saknas. - Skattningar för patientpopulation saknas eller är knapphändiga.
Relativ behandlingseffekt	Hazardkvot eller annat mått på relativ effekt som visar hur grundrisken kan påverkas med behandlingsalternativet.	- Hur långsiktiga behandlingseffekter (efter uppföljningstiden i en primärstudie) ska bedömas. - Behandlingseffekten är utvärderad i en studie utan jämförelsealternativ, eventuellt i kombination med indirekta jämförelser. - Behandlingseffekt utvärderat med intermediära, eller surrogatutfall. - Behandlingseffekten är utvärderad i en studiepopulation som skiljer sig från den kliniska verklighetens population.
Hälsorelaterad livskvalitet	QALY-vikter som justerar värdet av att befinna sig i ett visst hälsotillstånd (där 1 är full hälsa och 0 är död).	- Data saknas eller är av bristande relevans för aktuell analys. - Extrapolering av QALY-vikter från andra sjukdomar.
Resursförbrukning	Sjukvårdsresurser som förbrukas när patienter befinner sig i olika hälsotillstånd och/eller får olika behandlingar.	- Data saknas eller är av bristande relevans för aktuell analys. - Extrapolering av resursförbrukning från andra sjukdomar.
Enhetskostnader	Enhetskostnader (priser) för att sätta ett värde på de sjukvårdsresursen som förbrukas.	- Oklart vad listade priser faktiskt avser (t.ex. genomsnittskostnad eller marginalkostnad). - Kostnader (enhetskostnad och resursförbrukning av att befinna sig i ett visst hälsotillstånd under exempelvis ett år) används från sekundära källor.

Om vi bortser från osäkerheter i parameterskattningar som är av strukturell eller kvalitativ karaktär så kommer storleken på urvalet som ligger till grund för skattningen av parametervärdet att avgöra skattningens precision. Detta illustreras i Figur 2 som visar skattningen av en sannolikhet. Figuren visar två skattningar baserade på olika urvalsstorlek. I båda fallen är punktskattningen 0,5 (exempelvis har hälften av patienterna i urvalet har drabbats av progression i sin sjukdom under en viss tidsperiod). I det ena fallet bygger skattningen på ett urval av 10 patienter och i det andra bygger skattningen på ett urval av 100 patienter. Även om de båda urvalen ger samma punktskattning så framgår det tydligt att de är förknippade med olika precision när osäkerheten i skattningen karaktäriseras med hjälp av en sannolikhetsfördelning. Sannolikhetsfördelningarna bygger på antal individer som får progression (50 procent i båda fallen) samt urvalsstorleken.



Figur 2. Illustration av sannolikhetsfördelningar

När vi enbart har 10 patienter i vårt dataunderlag är skattad sannolikhet att det sanna parametervärdet ligger utanför intervallet 0,25 till 0,75 utifrån data inte obetydlig. Med ett dataunderlag på 100 patienter är dock denna skattade sannolikhet mycket låg, och vi är relativt "säkra" på att det sanna värdet är någonstans mellan 0,25 och 0,75. När parameterosäkerhet diskuteras i rapporten är vi ofta intresserade av att förstå hur resultaten av en modellbaserad kostnadseffektivitetsanalys påverkas av om vi har tillgång till data med låg precision (ett mindre urval) eller hög precision (ett större urval) (17).

Alla parametrar i en modell där ytterligare information kan erhållas genom att inhämta mer data kan i princip karaktäriseras med en sannolikhetsfördelning enligt exemplet i Figur 2. På förhand är det svårt att veta vilken av alla parametrar (QALY-vikter, resursförbrukning, relativ behandlingseffekt etc.) som har störst inverkan på resultatet. Parametersäkerhet med avseende på den relativa behandlingseffekten av den nya behandlingen i jämförelse med kontrollbehandlingen är dock nästan alltid relevant eftersom behandlingseffekten ofta är avgörande för att skatta skillnader i både hälsoeffekter och kostnader. Som antytts ovan kan flera aspekter utöver storleken på urvalet påverka parametersäkerheten vid skattningen av behandlingseffekt. En tydlig trend är att utvärderingar behöver göras trots att det helt saknas kontrollerade experiment. Guldstandarden för att utvärdera den kausala effekten av en ny läkemedelsbehandling är en RCT där behandlingen jämförs med det mest relevanta behandlingsalternativet. Det har dock blivit allt vanligare att nya läkemedel får regulatoriskt marknadsgodkännande utan att randomiserade studier med kontrollbehandling har genomförts. En viktig orsak till denna utveckling är att läkemedelsmyndigheter som European Medicines Agency (EMA) och motsvarande myndighet i USA, FDA, har infört så kallade snabbspår för att tidigt kunna godkänna läkemedel vid svåra hälsotillstånd (20).

Parametrar av metodologisk karaktär kan också vara en källa till att värden kan variera mellan studier. Diskonteringsräntan är kanske det vanligaste exemplet, där antaganden om vad den ska representera kan leda till olika värden. Ofta finns det rekommendationer för vilken diskonteringsränta som bör användas för ett specifikt ändamål. Även diskonteringsräntan skulle dock kunna ses som parametersäkerhet som kan undersökas med hjälp av mer data. Om den ska representeras av vissa specifika modeller (till exempel Ramsey-modellen), så kan även det metodologiska valet handla om att identifiera skattningar av tidspreferenser och långsiktig ekonomisk tillväxt.

4.1.2 Strukturell osäkerhet

Strukturell osäkerhet kan i bred bemärkelse tolkas som osäkerhet som inte är relaterad till att sätta parametervärden på de variabler som ingår i modellen (10,17,18). Vi har redan nämnt att författarna inte är helt tydliga i distinktionen mellan parameterosäkerhet och strukturell osäkerhet och det är inte vårt syfte att reda ut denna terminologi i detalj här. Det viktigaste är att förstå källan till osäkerhet som är förknippad med resultat från modellbaserade kostnadseffektivitetsanalyser.

En tydlig strukturell osäkerhet syftar på själva modelleringsförfarandet och vilken modellstruktur som används för att genomföra en kostnadseffektivitetsanalys. Ett naturalförlopp kan modelleras på olika sätt, vilket kan yttra sig i vilka olika hälsotillstånd som inkluderas samt med vilken komplexitet de sedan modelleras med avseende på exempelvis stadieindelning. En systematisk genomgång av modellstudier inom leversjukdom visade till exempel hur olika forskargrupper valt att modellera samma sjukdomsprocess på olika sätt (21). Andra exempel på strukturell osäkerhet är hur resultaten kan påverkas av om alla relevanta jämförelsealternativ analyserats i modellen, vilka antaganden som gjorts där data saknas samt hur befintlig evidens har tolkats (19). En viktig faktor i många modeller handlar också om huruvida alla relevanta kostnadsposter har identifierats, kanske saknas det relevanta kostnadsposter i en modell vilket leder till osäkerhet med avseende på modellens validitet. Det är inte

heller ovanligt att olika forskargrupper kommer fram till olika slutsatser när det gäller tolkning av befintliga data. I ett exempel från diabetes diskuterar exempelvis Tew och medarbetare hur olika forskargrupper har hanterat livskvalitet i sina modeller och hur olika angreppssätt kan påverka resultaten från studierna (22).

4.2 Metoder för att analysera och förstå osäkerhet

Det finns olika metoder för att analysera och förstå de osäkerheter som beskrivits ovan. Vissa metoder (framför allt envägs- och flervägs känslighetsanalyser) kan användas oberoende av vad källan till osäkerhet är. Däremot kan det vara mindre lämpligt att använda metoder som primärt fokuserar på statistisk osäkerhet (probabilistisk känslighetsanalys) för parametrar i modellen som primärt är av metodologisk karaktär. Nedan görs en kortfattad genomgång av olika metoder för känslighetsanalyser. Envägs- och flervägs känslighetsanalyser brukar benämnas deterministisk känslighetsanalys i litteraturen då specifika parametervärden åsätts och modellens resultat analyseras. I probabilistisk känslighetsanalys åsätts i stället sannolikhetsfördelningar för relevanta parametrar och modellens resultat erhålls genom simuleringar.

4.2.1 Envägs känslighetsanalys

Vid envägs känslighetsanalys varieras en osäker parameter enskilt medan övriga parametrar i modellen hålls konstanta. Tabell 2 visar hur resultat från en sådan känslighetsanalys kan presenteras. Resultaten är från en utvärdering av ett trombocythämmande läkemedel för patienter med akut koronart syndrom (23). Modellen och detaljer finns beskrivna i på annat håll med de är inte viktiga för illustrationen (23). Känslighetsanalyserna visar hur modellens resultat påverkas om två olika sannolikheter i modellen antar andra värden än de som används i grundscenariot. Exemplet visar på relativt stora procentuella förändringar i resultatet för vissa av analyserna. Om ett tröskelvärde på €50 000 används ändras dock inte slutsatsen att behandlingen skulle vara kostnadseffektiv i någon av analyserna.

Tabell 2. Exempel på envägs känslighetsanalys (sannolikheter)

Scenario	Inkrementell kostnad	Inkrementell QALY	ICER
Grundscenario	EUR 361	0,1319	2 739
Sannolikhet för hjärtinfarkt i "No event" tillståndet i Markovmodellen (0,019)*			
Scenario med lågt värde (0,01)	316	0,1348	2 342
Scenario med högt värde (0,05)	485	0,1241	3 910
Sannolikhet för stroke i "No event" tillståndet i Markovmodellen (0,003)*			
Scenario med lågt värde (0,001)	353	0,1329	2 659
Scenario med högt värde (0,02)	412	0,1254	3 289

*Parametervärdet som användes i grundscenariot.

Från samma studie kan vi se hur envägs känslighetsanalys också kan användas för att undersöka hur parametervärden i modellen som är förknippade med metodologiska val kan påverka resultaten av analysen. I Tabell 3 visas resultaten av att variera diskonteringsräntan. Notera att analysen av hur det metodologiska valet av diskonteringsränta påverkar slutresultatet görs på samma sätt som i exemplet

med sannolikheterna ovan men att den underliggande orsaken till att undersöka olika parametervärden inte nödvändigtvis är densamma i de båda analyserna.

Tabell 3. Illustration av envägs känslighetsanalys (diskonteringsränta)

Scenario	Inkrementell kostnad	Inkrementell QALY	ICER
Grundscenario (3% för både kostnader och QALYs)	EUR 361	0,1319	2 739
Kostnader 3%, QALYs 0%	EUR 361	0,1711	2 112
Kostnader 0%, QALYs 3%	EUR 421	0,1319	3 189

Envägs känslighetsanalys ger en bra indikation på hur känslig modellens resultat är för olika värden på en inputparameter. Vi återkommer till valet av vilka parametervärden som testas i modellen och tolkningen av resultaten i termer av känslighet och osäkerhet (16).

4.2.2 Flervägs känslighetsanalys

Principen för flervägs känslighetsanalys är egentligen densamma som för envägs känslighetsanalys men med skillnaden att två eller fler parametrar varieras samtidigt. Om vi fortsätter att låna exemplet från Nikolic och medarbetare (Tabell 4) kan exempelvis diskonteringsräntan för både kostnader och QALYs varieras samtidigt (23).

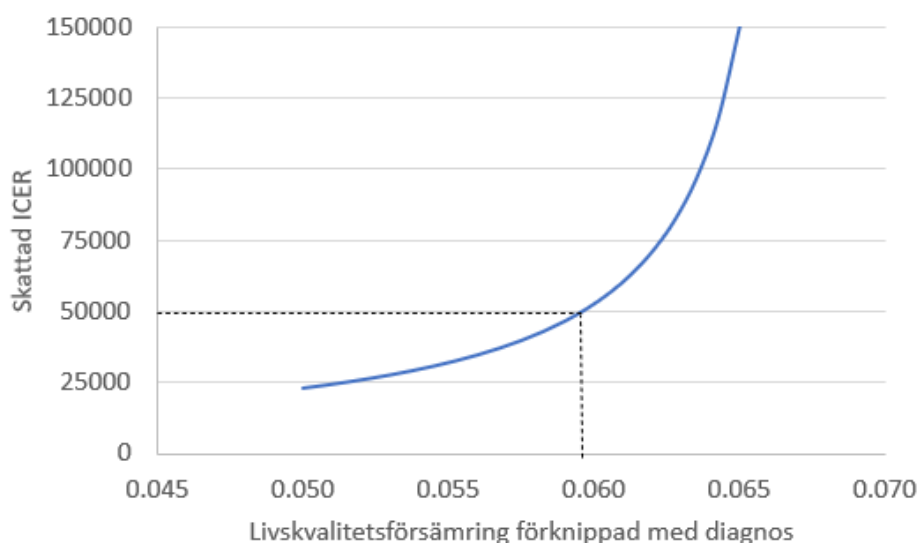
Tabell 4. Illustration av flervägs känslighetsanalys

Scenario	Inkrementell kostnad	Inkrementell QALY	ICER
Grundscenario (3% för både kostnader och QALYs)	EUR 361	0,1319	2 739
Kostnader 0%, QALYs 0%	EUR 421	0,1711	2 458

I den här specifika flervägsanalysen ändras inte resultaten markant från grundanalysen när kostnader och QALYs inte diskonteras och diskonteringsräntan påverkar inte slutsatsen att behandlingen är kostnadseffektiv.

4.2.3 Tröskelvärdesanalys

En tröskelvärdesanalys går ut på att identifiera vid vilket kritiskt värde på en specifik parameter slutsatsen av analysen ändras. Inom ramen för en kostnadseffektivitetsanalys kan det ofta vara intressant att veta vid vilket värde på en parameter som kostnaden per QALY överstiger vad som normalt brukar accepteras (tröskelvärdet). Vanligtvis görs analysen med en parameter i taget och är då i princip samma sak som en envägs känslighetsanalys, med tillägget att det värde på en parameter där resultatet av analysen precis ändras till att överstiga acceptabel kostnad per QALY identifieras. En sådan analys illustreras i Figur 3. Exemplet bygger på en modell om screening för bukaortaaneurysm (24) och visar en envägs känslighetsanalys där livskvalitetsförsämringen som kan uppstå på grund av att en individ får en diagnos varieras. Notera att i de envägs känslighetsanalyser som visades ovan testades två olika värden av den aktuella parametern. I nedanstående figur illustreras hur resultatet (ICER) påverkas vid många olika värden inom det aktuella intervallet 0,050 till 0,065, vilket därmed också ger en mer utförlig beskrivning av en envägs känslighetsanalys. Om accepterad kostnad per QALY är €50 000 går det att identifiera det värde på livskvalitetsförsämring som ger just en ICER på 50 000.



Figur 3. Illustration av tröskelvärdesanalys

I det aktuella exemplet är detta värde 0,0597, vilket då är resultatet av tröskelvärdesanalysen. Om den som skall använda resultaten för ett beslut kan övertyga sig om att livskvalitetsförsämringen är mindre än detta värde går det också att komma fram till att screeningprogrammet skulle vara förknippat med en kostnad per QALY under det kritiska gränsvärdet €50 000. Naturligtvis gäller även motsatsen, vid en övertygelse om att detta värde är över 0,06 nås slutsatsen att kostnaden per QALY ligger över gränsvärdet €50 000.

4.2.4 Probabilistisk känslighetsanalys

Framställningen ovan har fokuserat på osäkerhet i enskilda parametrar i så kallade deterministiska känslighetsanalyser där övriga parametrar i modellen hålls konstanta under antagandet att allt annat är lika. Detta är en begränsande faktor i de komplexa modeller som ofta ligger till grund för hälsoekonomiska utvärderingar som innehåller ett stort antal parametrar. Det finns väl utvecklade metoder för att hantera osäkerhet i flera parametrar samtidigt. En enkel form innebär den typ av deterministisk flervägs känslighetsanalys som illustrerats ovan där två parametrar varieras samtidigt för att undersöka hur de gemensamt påverkar modellens resultat. En sådan flervägs känslighetsanalys har dock samma begränsningar som en envägs känslighetsanalys eftersom de parametrar som inte ingår i analysen antas vara konstanta. Insikten om att all relevant osäkerhet i ingående parametrar borde analyseras samtidigt har inneburit att probabilistisk känslighetsanalys (PSA efter engelskans probabilistic sensitivity analysis) numera rekommenderas i metodlitteraturen (10,17,18). Metoden innebär att parametrar i modellen åsätts en sannolikhetsfördelning som karakteriserar osäkerheten i parametervärdet (se exemplet i Figur 2 ovan). Osäkerheten i varje inputparameter kan sedan via simuleringar propageras genom modellen. På så sätt kan osäkerhet i alla relevanta parametrar analyseras samtidigt där slutresultatet visar osäkerheten i resultatet av kostnadseffektivitetsanalysen med en sannolikhetsfördelning (10). Resultaten från probabilistiska känslighetsanalyser är framför allt värdefulla när precisionen i skattningar av ICER (INHB) skall översättas till osäkerhet i beslut. Metoden illustreras mer detaljerat i det praktiska exemplet i kapitel 6.

5 Beslut under osäkerhet

Föregående kapitel visar på källor till osäkerheter i resultaten från kostnadseffektivitetsanalyser samt vilka metoder som kan användas för att förstå dessa osäkerheter. Analyserna fokuserar på hur osäkerheter i inputparametrar påverkar osäkerheten i resultatet av analysen. Med osäkra inputparametrar följer att resultaten från kostnadseffektivitetsanalysen är behäftade med lägre precision. Som redan noterats är det viktigt att skilja på osäkerhet i de skattade resultatet från kostnadseffektivitetsanalysen och osäkerhet förknippad med att fatta ett beslut om att prioritera en behandling.

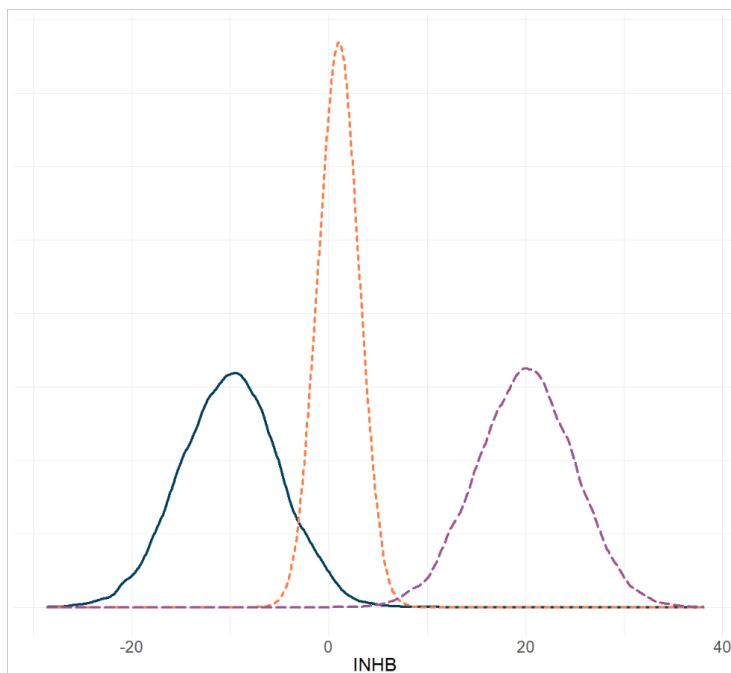
Förenklat kan beslutsfattare sägas behöva beakta två relaterade frågeställningar samtidigt. Skall en ny behandling införas givet befintlig information om kostnad per QALY samt hur stor är beslutsosäkerheten förknippad med ett sådant beslut? Det innebär att en beslutsfattare har följande möjligheter (25):

- Säg ja till att införa en behandling (exempelvis subventionera ett läkemedel) och begär inte in mer information eftersom osäkerheten i beslutet är låg.
- Säg ja till att införa behandlingen men begär in mer information eftersom osäkerheten i beslutet är hög, vilket innebär att beslutet kan revideras vid senare tidpunkt.
- Säg nej till att införa behandlingen och begär inte in mer information eftersom osäkerheten i beslutet är låg.
- Säg nej till att införa behandlingen men begär in mer information eftersom osäkerheten i beslutet är hög, vilket innebär att beslutet kan revideras vid senare tidpunkt.

Det här sättet att resonera kring beslut som måste fattas med hjälp av befintlig kunskap samt hur stor osäkerhet som är förknippad med beslutet, och hur sådan osäkerhet kan kvantifieras och eventuellt hanteras är viktiga aspekter vid allt beslutfattande under osäkerhet (10,25). I de följande avsnitten ges en kort introduktion till en del centrala begrepp. Metoderna exemplifieras och illustreras mer detaljerat i kapitel 6.

5.1 Precision i skattningar och osäkerhet i beslut

En central aspekt för att förstå beslutsosäkerhet är att skilja på osäkerhet i skattningen av kostnadseffektivitet samt osäkerhet i att fatta beslut. I Figur 4 illustreras resultat från skattningar av kostnadseffektivitet med olika grad av osäkerhet samt hur de kan påverka osäkerheten i att fatta beslut. Den heldragna svarta kurvan samt den streckade lila kurvan representerar båda resultat med samma precision i skattningen (sannolikhetsfördelningen av INHB är densamma). I figuren syns det tydligt att beslutsosäkerheten är relativt låg i båda fallen eftersom det i den ena analysen (svart heldragen linje) är stor sannolikhet att behandlingen inte är kostnadseffektiv då INHB är negativ över i princip hela sannolikhetsfördelningen medan det motsatta gäller i det andra fallet (streckade lila linjen) där hela fördelningen i stället ligger över noll.



Figur 4. Illustration av osäkerhet i resultat från kostnadseffektivitetsanalyser

I Figur 4 visas resultaten från ytterligare en hypotetisk behandling (röd streckad linje). I det här fallet är osäkerheten kring den skattade ICERn låg (hög precision). Beslutsosäkerheten i detta fall förefaller dock vara hög eftersom sannolikheten att behandlingen har positiva eller negativa INHB är ungefär 50 procent vardera. Detta är med andra ord ett genuint osäkert beslutsproblem även om vi har god precision i skattningen av kostnadseffektivitet, INHB förefaller helt enkelt vara nära 0 (vilket är samma sak som att ICER är lika med tröskelvärdet).

Exemplen illustrerar det faktum att osäkerhet i resultatet av en kostnadseffektivitetsanalys kan påverka osäkerheten att fatta beslut baserat på dem. Att fatta "fel" beslut i det här avseendet innebär att en behandling trots medföra positiva INHB när så egentligen inte är fallet vilket innebär att behandlingen inte borde ha implementerats. Alternativt kan en behandling trots medföra negativa INHB när så inte är fallet och behandlingen borde ha implementerats. Exemplet visar också styrkan i PSA, vilken ligger till grund för de simuleringar som genererar sannolikhetsfördelningarna som representerar osäkerheten i resultaten från kostnadseffektivitetsanalysen.

5.1.1 Sannolikhet att fatta fel beslut

Om en behandling implementeras trots att INHB är negativ, vilket som tidigare påpekats är samma sak som att ICER är högre än den kostnad per QALY som anses acceptabel, innebär det att en behandling som är kostnadsineffektiv implementeras. Resultaten från en PSA visar hur stor den sannolikheten är givet de sannolikhetsfördelningar som definierats för respektive parameter i modellen. Om vi antar att behandlingarna som representeras av den streckade röda och den streckade lila linjen i Figur 4 båda skulle implementeras så framgår det av figuren att sannolikheten för att behandlingen som representeras av den lila fördelningen är kostnadseffektiv är hög, det vill säga det är liten risk att fatta fel beslut. När det gäller sannolikheten att behandlingen som representeras av den röda fördelningen är kostnadseffektiv avslöjar figuren att den är mycket lägre (cirka 50 procent), här är alltså sannolikheten att fatta fel beslut högre.

Notera att resonemanget även gäller om det initiala beslutet i stället skulle vara att inte implementeras behandlingarna. I fallet med behandlingen som representeras av den svarta fördelningen är vi relativt säkra på att det skulle vara rätt beslut att inte implementera medan det i fallet med behandlingen som representeras av den röda fördelningen är 50 procents risk att det är ett felaktigt beslut att inte införa behandlingen. I det sistnämnda fallet beror detta på att det är genuint osäkert om behandlingen har positiv eller negativ INHB eftersom kostnaden per QALY för behandlingen sammanfaller med tröskelvärdet för kostnadseffektivitet.

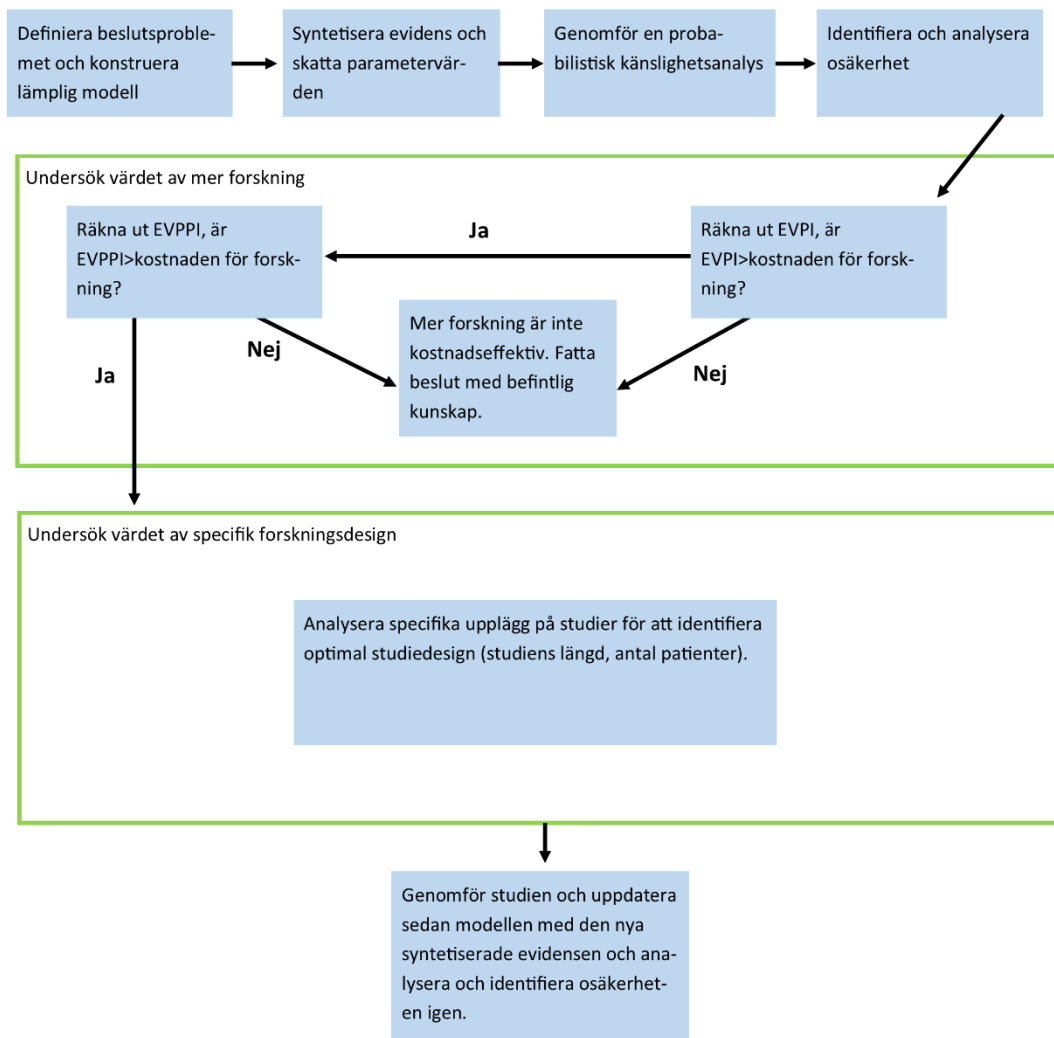
5.1.2 Konsekvens av att fatta fel beslut

Sannolikheten att fatta fel beslut kvantifierar enbart hur troligt det är att det beslut som fattas med befintlig kunskap är felaktigt. Är det exempelvis 20 procents sannolikhet att INHB faktiskt är negativ trots att punktskattningen är positiv? Denna information är självklart värdefull för beslutsfattare men den ger inte heller hela bilden av beslutsosäkerhet. Om konsekvenserna av ett felaktigt beslut är stora kan det få stor påverkan på osäkerhetsanalysen. Om ett beslut innebär 10 procents sannolikhet att förlora 0,1 QALY och ett annat beslut innebär 10 procents sannolikhet att förlora 20 QALYs är sannolikheten att förlora QALYs densamma för de båda besluten men konsekvensen av att fatta fel beslut skiljer sig markant åt i detta förenklade exempel. Principen att både sannolikheten och konsekvensen av ett felaktigt beslut behöver beaktas är central inom beslutsteori och ligger till grund för de metoder som utvecklats inom hälsoekonomisk utvärderingsmetod för att kvantifiera beslutsosäkerhet (10,25).

5.2 Värde-av-information analys

Genom att karaktärisera osäkerheten i alla relevanta inputparametrar i den hälsoekonomiska modellen och genomföra en PSA är det möjligt att kvantifiera osäkerhet enligt principen att beakta både sannolikheten och konsekvensen av att fatta fel beslut. Metoden har under relativt lång tid rekommenderats i metodlitteraturen (17) även om implementeringen i underlag till beslutsfattare hittills varit begränsad i Sverige. En viktig fråga som återstår är hur det skall avgöras om osäkerheten i beslutet är så stor att mer information borde begäras in för att minska osäkerheten vid ett framtida beslut. Genom att använda resultaten från simuleringarna av modellen är det möjligt att fastställa den förväntade kostnaden av osäkerhet, vilken utgörs av sannolikheten att fatta fel beslut och konsekvensen (förlorad hälsa) av att fatta fel beslut. Metoden visas i nästa kapitel i samband med att ett illustrativt exempel analyseras. Den förväntade kostnaden av att fatta fel beslut kan sedan sättas i relation till kostnaden för att inhämta mer kunskap (genomföra ytterligare forskning) och därmed ge vägledning i bedömningen av när tillräckligt med information för att fatta beslut föreligger och när det kan vara rimligt att begära in mer information. Detta är grundtanken med det analytiska ramverk som brukar benämnas värde-av-information (VOI efter engelskans value-of-information). Eftersom ett förväntat värde av perfekt information (EVPI efter engelskans expected value of perfect information) beräknas utifrån att kostnaden för osäkerhet helt skulle elimineras om vi hade perfekt information brukar resultaten av en sådan analys benämnas EVPI.

En värde-av-information analys består av tre delar (3,10); en valid modell för att genomföra kostnadseffektivitetsanalysen, analys av osäkerheten i modellen med hjälp av probabilistisk känslighetsanalys samt analys av kostnaden för osäkerhet och värdet av att skaffa mer information (se Figur 5 som är lånad från en tidigare rapport (2)).



Figur 5. Flödesschema för värde-av-information analys

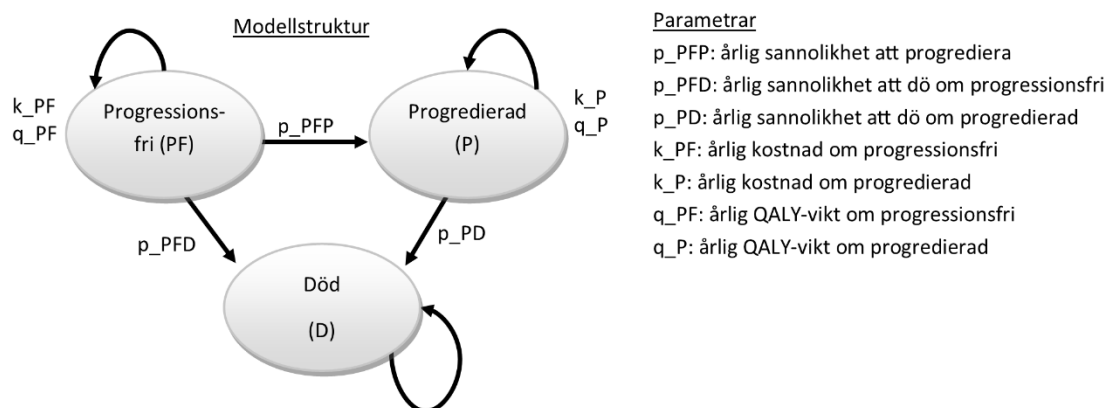
Med hjälp av ovanstående ramverk går det sedan att fördjupa analysen av osäkerhet och undersöka hur mycket olika typer av forskning (för att minska befintlig osäkerhet) kan tänkas kosta och vad den kan bidra med i termer av minskad kostnad för osäkerhet. Det exempel som presenteras i nästa kapitel illustrerar och diskuterar dessa principer.

6 Ett illustrativt exempel

För att underlätta förståelsen för de metoder och konceptuella aspekter som rapporten belyser använder vi oss av en enkel generisk modell. Exempelmodellens syfte är att på ett förenklat sätt illustrera analyser och tydliggöra implikationerna för osäkerhet vid tillämpning. Syftet är inte att uttömmande redogöra för hur hälsoekonomiska modeller skall konstrueras, för detta ändamål hänvisas läsaren till annan litteratur (10,11).

6.1 Modellbeskrivning

Exempelmodellen har en Markovstruktur som består av tre hälsotillstånd (progressionsfri, progredierad och död). I modellen kan patienterna med en viss sannolikhet under en tidperiod som kallas en Markovcykel (ett år i detta fall) antingen stanna kvar i det hälsotillstånd de befinner sig i eller förflytta sig till ett annat hälsotillstånd. Trots sin enkelhet påminner strukturen om den som exempelvis är vanligt förekommande för att modellera sjukdomsprogressionen för patienter med cancer. Modellen illustreras i Figur 6. När analysen startas återfinns en kohort av patienter i tillståndet progressionsfri. Med en årlig sannolikhet kan de varje år progrediera i sjukdomen och därmed förflytta sig till hälsotillståndet progredierad. Markören för vad som anses progredierad är inte alltid tydlig i riktiga tillämpningar men i detta enkla exempel antas att det inte råder någon osäkerhet om ifall en patient har progredierat eller ej.



Figur 6. Illustration av exempelmodell

Patienter som har progredierat i modellen har en ökad kostnad, lägre livskvalitet samt högre sannolikhet att dö jämfört med patienter som är progressionsfria. En behandling kan påverka patienternas sannolikhet att progrediera i sjukdomen jämfört med en kontrollbehandling samtidigt som behandlingen är förknippad med en kostnad. I grundscenariot antas behandlingseffekten vara konstant (den minskade risken för progression med behandlingen jämfört med kontroll ändras inte över tid) samt kontinuerlig (behandlingseffekten kvarstår över tid). Behandlingen ges för att förhindra progression, vilket innebär att den endast ges till patienter så länge de är progressionsfria. Om patienterna progredierar avslutas behandlingen vilket också innebär att den inte längre bidrar med några kostnader i modellen. Fiktiva värden för exempelmodellen visas i Tabell 5. Den illustrativa modellen är byggd i R och baserad på tidigare litteratur (26,27).

Tabell 5. Inputvärden för exempelmodellen

Parameter	Värde	Fördelning	Beskrivning
p_PFP (kontroll)	0,05	Beta (23,7; 450,3)	Årlig sannolikhet att progrediera i sjukdomen för kontroll (baslinjerisk).
p_PFP (behandling)	0,03	Lognormal (-0,511;0,267)	Årlig sannolikhet att progrediera i sjukdomen med behandling. Innebär en hazardkvot på 0,6.
p_PFD	0,0045	Lognormal (0,916;0,405)	Årlig sannolikhet att dö som progressionsfri. Innebär en hazardkvot på 2,5 jämfört med standardmortalitet. I tabellen redovisas sannolikheten för mortalitet för en individ som är 50 år.
p_PD	0,0094	Lognormal (0,693;0,405)	Årlig sannolikhet att dö om progredierad. Innebär en hazardkvot på 2 jämfört med progressionsfri. I tabellen redovisas sannolikheten för mortalitet för en individ som är 50 år.
k_PF	20 000	Gamma (100;200)	Årlig kostnad om progressionsfri.
k_PF (behandling)	35 000	Gamma (25;1400)	Årlig kostnad om för behandling.
k_p	110 000	Gamma (30,25;3636)	Årlig kostnad om progredierad, samma för patienter i kontroll och behandling.
q_PF	0,8	Beta (12; 3)	QALY-vikt i tillståndet progressionsfri.
q_P	0,5	Beta (20;20)	QALY-vikt i tillståndet progredierad.

Modellen analyseras som en kohortsimulering där en hypotetisk kohort med 50-åriga patienter startar i hälsotillståndet progressionsfri. Vidare analyseras modellen i ett livstidsperspektiv, vilket innebär att alla individer befinner sig i tillståndet död i när analysen avslutas.

6.2 Modellens hälsoekonomiska resultat

Varje hälsotillstånd i modellen är förknippat med en kostnad och en QALY-vikt vilka enkelt kan multipliceras med andelen patienter som befinner sig i hälsotillstånden vid olika tidpunkter. Genom att summera dessa över hela tidshorizonten kan totala kostnaden och QALYs för varje behandling beräknas och jämföras. I Tabell 6 redovisas resultatet av kostnadseffektivitetsanalysen för det illustrativa exemplet där kostnader och QALYs har diskonterats med 3 procent. Detta är normalt det grundresultat som redovisas för en kostnadseffektivitetsanalys.

Tabell 6. Resultat kostnadseffektivitetsanalys (grundanalys)

	Behandling	Kontroll	Inkrementell (Behandling – Kontroll)	ICER
Kostnader	1 166 238	867 769	298 469	
Levnadsår	17,063	16,668	0,395	
QALYs	12,408	11,553	0,855	348 948

Om vi antar ett tröskelvärde på 500 000 kronor förefaller behandlingen kostnadseffektiv eftersom kostnaden per QALY ligger under tröskelvärdet. Det betyder också att INHB är positiv enligt sambandet som redovisades i kapitel 3.

$$INHB_{(behandling\ vs\ kontroll)} = [12,408 - 11,553] - \left[\frac{1\ 166\ 238 - 867\ 769}{500\ 000} \right] = 0,258$$

Om det här resultatet skall ligga till grund för ett faktiskt beslut är det viktigt att både förstå osäkerheten i skattningen samt fastställa att modellen är valid och därmed har skattat kostnader och

hälsoeffekter som följer av sjukdomsförloppet med och utan behandling på ett rimligt sätt. I de följande kapitlen ges exempel på hur detta kan göras.

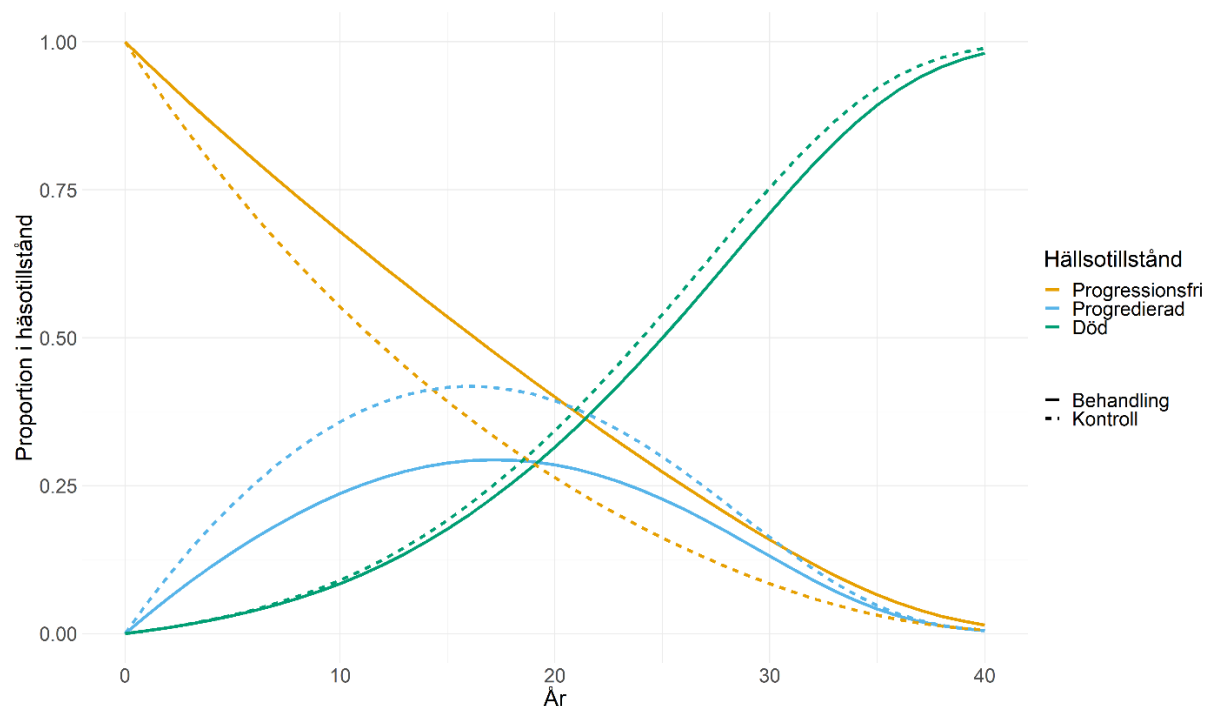
7 Osäkerhetsanalys

I det här kapitlet redovisas och diskuteras analyser av osäkerhet utifrån genomgången i kapitel 4 och 5. Vi börjar dock med att visa hur modellens validitet kan undersökas.

7.1 Validitet - modellens anatomi

Till att börja med är det centralt att fastställa modellens validitet innan ytterligare analyser genomförs för att förstå osäkerheterna i modellen. En analys av modellens osäkerheter blir inte meningsfull om det inte först kan konstateras att modellens prediktioner stämmer överens med vad som är känt om sjukdomsförloppet samt att modellen förefaller vara korrekt programmerad. Detta steg kan vi ibland uppfatta som något åsidosatt i litteraturen och nedan ges några exempel på hur bedömningen av validitet kan underlättas.

Ett första steg för att avgöra modellens validitet är att studera hur kohorten av patienter förflyttar sig mellan modellens hälsotillstånd över tid. Modelltekniskt kallas detta för att undersöka modellens Markov trace, vilken visar hur stor andel av patienterna som befinner sig i varje hälsotillstånd vid varje tidpunkt i analysen. En Markov trace för vår modell visas i Figur 7. Figuren illustrerar hur kohorten förflyttar sig i modellen med och utan behandling. De heldragna linjerna visar detta för behandling och de streckade för kontroll. Efter exempelvis 20 år befinner sig 25 procent av individerna med kontroll i tillståndet progressionsfri (gul streckad linje). För patienter med behandling är siffran ungefär 40 procent. Denna siffra kan bli svårare att validera på ett bra sätt eftersom behandlingen antas vara ny men genom att se hur den relativa risken (hazardkvoten antas vara 0,6) faktiskt påverkar sjukdomsförloppet över tid ges åtminstone ett underlag till diskussion om resultatets rimlighet.



Figur 7. Illustration av Markov trace

Andel patienter i varje hälsotillstånd vid olika tidpunkt kan också visas i tabellformat i stället för, eller som komplement till, en grafisk illustration. I Tabell 7 visas kohortens fördelning under de första 10 cyklerna. I den tionde cykeln är ungefär 68 procent progressionsfria med behandling medan 55 procent är progressionsfria i kontroll. Andra sätt att presentera resultat på ett sätt som kan jämföras med

kliniska utfallsmått är att exempelvis redovisa livstidsrisker och hur många patienter per 1000 som upplevt en klinisk händelse vid en viss tidpunkt i modellen. I detta exempel har 50-åriga progressionsfria patienter med kontroll en skattad livstidsrisk att progrediera på 70 procent medan samma siffra för patienter med behandling är 53 procent. Efter 10 års tidshorisont kan vi också se från tabellen nedan att modellen predikterar att 90 av 1000 patienter har avlidit med kontroll, motsvarande siffra för behandling är 84 av 1000 patienter. Rimligheten i dessa mortalitetsrisker bör kunna verifieras utifrån registerdata eller av kliniska experter.

Tabell 7. Markov trace i tabellformat

Cykel	Kontroll			Behandling		
	Progressionsfri	Progredierad	Död	Progressionsfri	Progredierad	Död
0	1	0	0	1	0	0
1	0,945	0,050	0,005	0,965	0,030	0,005
2	0,893	0,097	0,010	0,931	0,059	0,010
3	0,843	0,140	0,016	0,897	0,087	0,016
4	0,796	0,181	0,023	0,865	0,113	0,023
5	0,751	0,218	0,031	0,832	0,138	0,030
6	0,707	0,252	0,040	0,801	0,161	0,039
7	0,666	0,283	0,051	0,770	0,182	0,048
8	0,626	0,311	0,063	0,739	0,202	0,059
9	0,589	0,336	0,075	0,709	0,220	0,071
10	0,552	0,358	0,090	0,679	0,237	0,084

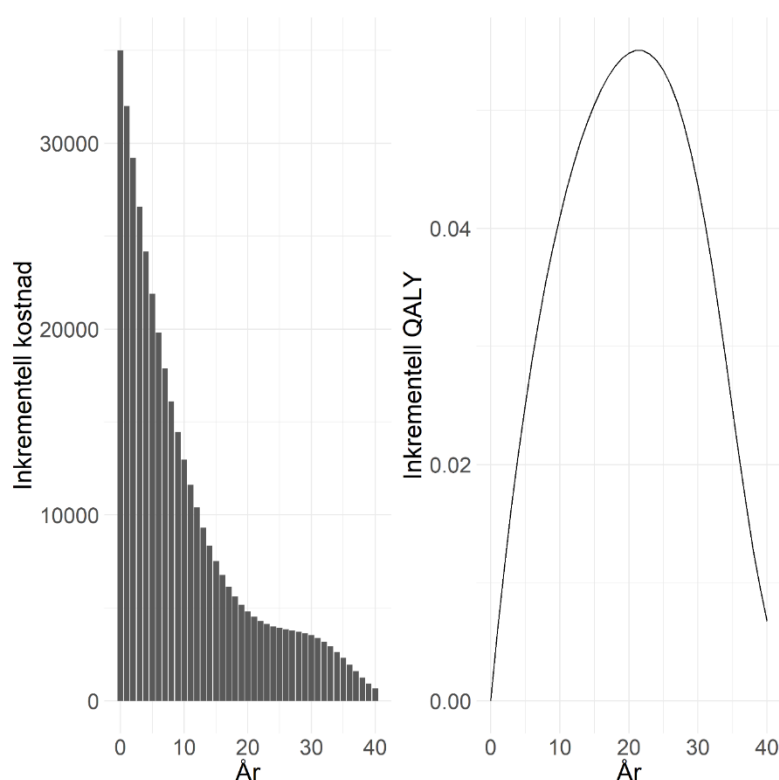
Eftersom validitet är helt central för trovärdigheten i resultatet av en kostnadseffektivitetsanalys bör ovanstående typ av analyser alltid redovisas tydligt. En Markov trace (som tabell eller graf) bör alltid redovisas, gärna ackompanjerad med kliniska resultat som mortalitetsrisker och andel patienter som upplever en klinisk händelse över en livstid.

Även om diskonterade resultat bör utgöra grundanalys och alltid skall redovisas bör också odiskonterade resultat redovisas. Genom att presentera levnadsår som inte är diskonterade erhålls en skattning av genomsnittlig förväntad överlevnad för den analyserade kohorten. I Tabell 8 visas odiskonterade resultat från exempelmodellen där det framgår att förväntad genomsnittlig överlevnad för kohorten är ungefär 24 år. En sådan siffra gör det inte bara enkelt att jämföra resultatet med andra data och tidigare erfarenhet av sjukdomen, den kan också ge en fingervisning om modellen är programmerad på rätt sätt. Om en förväntad genomsnittlig överlevnad vida överstiger den för en normalpopulation finns det goda skäl att misstänka att någonting är fel i modellen. Till exempel skulle en genomsnittlig överlevnad på 40 levnadsår väcka misstanke om potentiella fel i modellen eftersom medellivslängden då skulle vara 90 år för en kohort som antas ha ett sjukdomstillstånd.

Tabell 8. Resultat kostnadseffektivitetsanalys (ej diskonterade)

	Behandling	Kontroll	Inkrementell (Behandling – Kontroll)	ICER
Kostnader	1 723 167	1 337 058	386 108	
Levnadsår	24,515	23,679	0,836	
QALYs	17,567	16,065	1,502	257 028

Ytterligare analyser kan göras för att öka förståelsen för hur de hälsoekonomiska resultaten hänger ihop med det modellerade naturalförloppet och eventuella behandlingseffekter. Sådana analyser kan också underlätta validering av modellen. Ett exempel ges i Figur 8 som visar hälsoekonomiska utfall per tidsperiod (cykel) i modellen i termer av genomsnittliga inkrementella kostnader och QALYs. I första cykeln är den genomsnittliga inkrementella kostnaden 35 000, vilken utgörs av skillnaden i kostnad för behandling mellan behandlingsgruppen och kontrollgruppen eftersom alla patienter är progressionsfria. I termer av validering borde en avvikelse från 35 000 i inkrementella kostnader under den första cykeln väckt misstanke om att någonting inte står helt rätt till i modellen. Notera att utfallen i figuren redovisas odiskonterade. Med hjälp av figuren går det också att tydligt se att behandling är förknippad med ökade kostnader tidigt under analysperioden och att merparten av hälsoeffekterna inträffar senare jämfört med kontroll. En sådan figur avslöjar också att det beräknade resultatet kommer att variera beroende på vilken tidshorisont som väljs för analysen. I det här specifika exemplet visas tydligt vikten av att ha ett livstidsperspektiv för att korrekt skatta ICER eller INHB.



Figur 8. Hälsoekonomiska utfall per tidsperiod i modellen

7.2 Deterministisk känslighetsanalys

Som noterats i kapitel 4 kan envägs känslighetsanalyser ge en bra bild av hur ett enskilt parametervärde påverkar modellens resultat. En utförlig envägs känslighetsanalys kan dessutom användas för att undersöka modellens interna validitet. I exempelmodellen har behandlingseffekten implementerats genom en hazardkvot. Genom att låta hazardkvoten anta värden mellan 0 och 1 ges en bra bild av hur behandlingseffekten i termer av reducerad risk för progression påverkar modellens resultat. En sådan analys kan också ge en indikation på att modellen är korrekt uppbyggd och programmerad. En hazardkvot på 1 skulle innebära att sjukdomsprogressionen mellan kontroll och behandling är densamma, vilket också innebär att de skattade hälsoutfallen av modellen borde vara desamma för båda behandlingarna. Den sista raden i Tabell 9 bekräftar att så är fallet.

Tabell 9. Envägs känslighetsanalys av behandlingseffektens storlek

Hazardkvot	Kontroll			Behandling			Inkrementell			
	Kostnad	QALY	Levnadsår	Kostnad	QALY	Levnadsår	Kostnad	QALY	Levnadsår	ICER
0	867 769	11,55	16,67	993 965	14,46	18,07	126 197	2,91	1,40	43 446
0,1	867 769	11,55	16,67	1 029 059	14,03	17,85	161 290	2,47	1,19	65 197
0,2	867 769	11,55	16,67	1 061 227	13,64	17,66	193 458	2,09	0,99	92 806
0,3	867 769	11,55	16,67	1 090 775	13,29	17,49	223 007	1,73	0,82	128 760
0,4	867 769	11,55	16,67	1 117 974	12,97	17,33	250 205	1,41	0,66	177 211
0,5	867 769	11,55	16,67	1 143 058	12,67	17,19	275 289	1,12	0,52	245 628
0,6	867 769	11,55	16,67	1 166 238	12,41	17,06	298 470	0,86	0,40	348 948
0,7	867 769	11,55	16,67	1 187 700	12,17	16,95	319 931	0,61	0,28	522 030
0,8	867 769	11,55	16,67	1 207 606	11,94	16,85	339 837	0,39	0,18	869 446
0,9	867 769	11,55	16,67	1 226 103	11,74	16,75	358 335	0,19	0,09	1 914 065
1	867 769	11,55	16,67	1 243 321	11,55	16,69	375 552	0,00	0,00	

Den här typen av envägs känslighetsanalys ger därmed inte bara större förståelse för resultatet utan innebär också att modellens interna funktioner testas. Genom att ändra på behandlingseffekten (vilken enbart påverkar behandlingsarmen i vårt exempel) förväntar vi oss exempelvis inte att se några förändringar i kontrollarmen. Om så hade varit fallet skulle modellens programmering behöva undersökas.

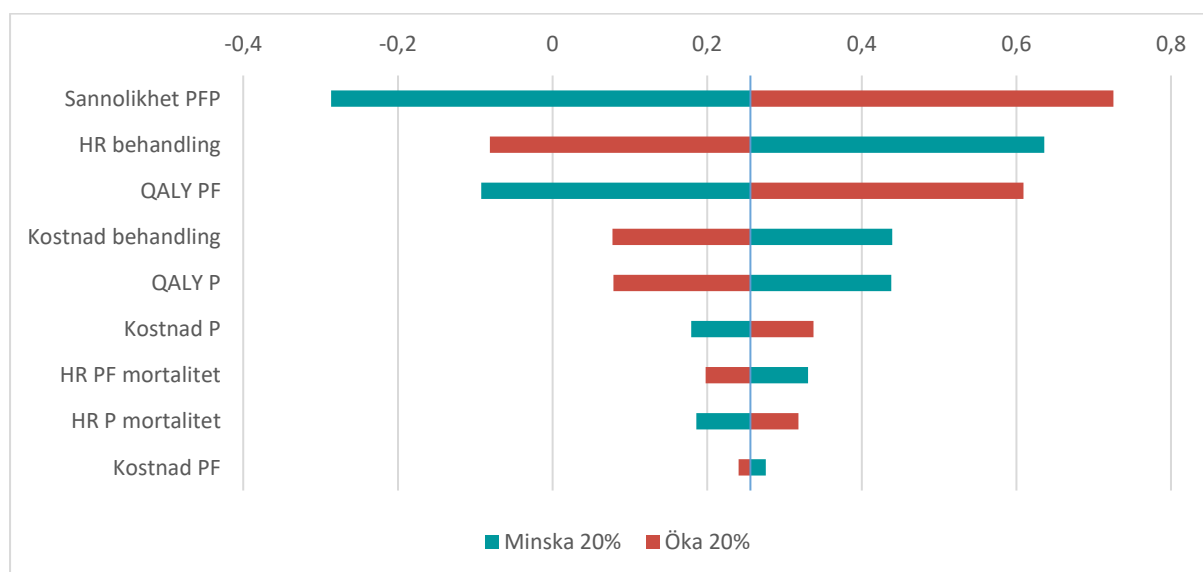
I Tabell 10 visas resultaten från analyser där merparten av parametrarna i modellen undersöks en i taget. Utifrån de parametervärden som valts för analysen varierar resultaten relativt mycket jämfört med grundanalysen. Även om analyserna ger en bra indikation på hur modellens resultat påverkas när parametervärden varierar är det svårt att tolka dem i termer av beslutsosäkerhet. Som exempel ser vi i tabellen att en hazardkvot på 0,72 (det vill säga en något sämre effekt jämfört med grundanalysens 0,6) skulle innebära att behandlingen inte är kostnadseffektiv då ICER är högre än tröskelvärdet på 500 000. För att kunna avgöra om detta är ett viktigt fynd behöver dock analysen kompletteras med en uppfattning av hur troligt det är att hazardkvoten faktiskt är 0,72. Samma resonemang gäller för en lägre QALY-vikt för progressionsfria patienter samt den årliga sannolikheten att progrediera utan behandling. Resultaten i tabellen bygger på att parametervärdena har varierats med 20 procent uppåt och nedåt jämfört med värdet från grundanalysen. Detta tillvägagångssätt är vanligt vid envägs känslighetsanalyser även om procentsatsen som värdena ändras med kan variera. Ibland används också övre och nedre värdena i ett konfidensintervall från en statistisk analys.

Tabell 10. Resultat envägs känslighetsanalyser

Parameter	Värde	Inkrementell kostnad	Inkrementell QALY	ICER	INHB
Sannolikhet PFP	0,06	235 552	1,197	196 861	0,725
	0,04	370 977	0,456	814 172	-0,286
HR behandling	0,72	324 032	0,567	571 591	-0,081
	0,48	270 431	1,177	229 796	0,636
HR PF mortalitet	3	285 537	0,769	371 321	0,198
	2	313 294	0,957	327 374	0,330
HR P mortalitet	2,4	321 984	0,962	334 625	0,318
	1,6	270 064	0,726	371 874	0,186
Kostnad PF	24 000	307 239	0,855	359 200	0,241
	16 000	289 701	0,855	338 696	0,276
Kostnad behandling	42 000	388 926	0,855	454 703	0,077
	28 000	208 014	0,855	243 194	0,439
Kostnad P	132 000	258 939	0,855	302 732	0,337
	88 000	338 001	0,855	395 165	0,179
QALY PF	0,96	298 470	1,206	247 468	0,609
	0,64	298 470	0,505	591 513	-0,092
QALY P	0,6	298 470	0,676	441 749	0,079
	0,4	298 470	1,035	288 369	0,438

PF=progressionsfri, P=progrederad

Resultaten från en känslighetsanalys där värdena från grundanalysen varierats uppåt och nedåt med en viss procentsats visas ofta i ett tornadodiagram. Figur 9 visar resultaten från känslighetsanalyserna i ett sådant diagram och där framgår det att figuren enbart visualiserar informationen från Tabell 10.



PF=progressionsfri, P=progrederad

Figur 9. Tornadodiagram

Envägs känslighetsanalyser är ett viktigt verktyg för att undersöka hur modellens resultat påverkas av olika värden på en inputparameter. Analyser där sambandet mellan flera olika värden på en specifik parameter relateras till modellens resultat är kanske de mest fruktbara. Exemplet i Tabell 9 ovan som illustrerar sambandet mellan behandlingseffekt och modellens resultat ger en bra bild av hur denna centrala parameter påverkar skattningen av kostnadseffektivitet. Vidare ger en sådan analys ofta en bra indikation på modellens validitet. Senare i kapitlet analyseras just behandlingseffekten mer detaljerat.

Envägs känslighetsanalyser är inte helt oproblematiske och det är viktigt att förstå metodens begränsningar, inte minst eftersom TLV i mycket stor utsträckning förlitar sig på metoden. Svårigheten med att avgöra vilka parametervärden som skall användas i analysen och hur det valet skall underbyggas är en viktig aspekt. Används värden från ett konfidensintervall är det viktigt att vara medveten om att det är extremvärden som testas i analysen. På samma sätt kan valet att variera parametrar med en viss procentsats uppåt och nedåt vara svårtolkat om vi inte vet hur troliga dessa värden är. Att variera parametervärden med 20 procent från sitt utgångsvärde är ett exempel på en sådan problematik, då det troligtvis överskattar osäkerheten för en del parametrar och underskatter den för andra. För att dessa känslighetsanalyser skall ge meningsfull information om beslutsosäkerhet är det i princip nödvändigt att veta hur stor sannolikheten är att exempelvis hazardkvoten skulle anta ett värde av 0,72 i stället för 0,6 (11). En sådan ansats närmar sig PSA vilket vi återkommer till nedan. En annan viktig kritik mot envägs känslighetsanalys är att alla andra parametrar i modellen hålls konstanta och att även en korrekt utförd envägs känslighetsanalys underskattar beslutsosäkerheten.

Sammanfattningsvis kan det konstateras att envägs känslighetsanalys ger en indikation på hur modellens resultat påverkas av en specifik parameter. De kan också vara viktiga när det gäller att validera en modell. Vi rekommenderar att en analys likt den som presenteras i Tabell 9 alltid genomförs och redovisas då behandlingseffekter alltid är en central del av en kostnadseffektivitetsmodell. Värdet av envägs känslighetsanalyser för att förstå beslutsosäkerhet är dock begränsat och det är viktigt att konsumenter av kostnadseffektivitetsanalyser är medvetna om detta.

7.2.1 Osäkerhet i behandlingseffekt

Som noterats ett flertal gånger redan är den relativa behandlingseffekten en mycket viktig parameter i alla kostnadseffektivitetsanalyser. Kärnan i osäkerheten i många av TLVs beslut relaterar just till osäkerheten i behandlingseffekt – det gäller både storleken på riskreduktionen och hur länge (duration) behandlingseffekten kvarstår. Primära orsaker till osäkerhet i behandlingseffekt inkluderar det ökande användandet av enarmade studier, där alla patienter erhåller behandling och kontrollarm således saknas. Om man exempelvis ser på förmånsbesluten som fattas av TLV för cancerläkemedel så baseras ungefär 20 procent av underlagen på en enarmad studie (28). En annan vanligt förekommande orsak till osäkerhet i behandlingseffekt är att det i ökad omfattning utvärderas nya behandlingar utifrån resultat på intermediära utfallsmått (surrogatmått) i stället för mått på patientnytta såsom livskvalitet och överlevnad. I de hälsoekonomiska utvärderingarna modelleras då en förväntad kedja mellan surrogatmått och mått på patientnytta. Dessa kedjor är dock ofta belagda med stor osäkerhet och få av surrogatmått som används är validerade för de faktiska tillstånden och indikationerna där de används. Bland förmånsbesluten för cancerläkemedel är en majoritet av besluten baserade på evidens som består av enarmade studier och/eller endast har signifikant evidens på effekt i ett surrogatutfall (28).

Som ett exempel med osäkerhet utifrån enarmade studier och intermediära utfallsmått kan beslutet och den hälsoekonomiska modellen för preparatet Ceritinib användas. Denna produkt var föremål för

ett förmånsbeslut 2015, där evidens om effekt baserades på två enarmade studier och till stor utsträckning på det intermediära utfallsmåttet progressionsfri överlevnad (29). Vid tillfället för beslut skriver TLV att det råder stor osäkerhet om huruvida det finns överlevnadsvinster med behandling efter progression (som företaget antar) och genomför känslighetsanalyser där det inte antas någon överlevnadsvinst efter progression (men däremot att ökad tid till progression också ger en motsvarande överlevnadsvinst). Men även detta antagande har i efterhand möjligtvis visat sig vara för optimistiskt, då en randomiserad studie med kontrollarm publicerad några år efter förmånsbeslutet visade att total överlevnad var två månader längre i kontrollarmen. Överlevnaden var således inte bara likvärdig efter progression, utan kortare med preparatet jämfört med kontrollbehandlingen (30). Detta illustrerar osäkerheten med att förlita sig på surrogatutfall och antaganden om att förbättringar i surrogatmått kan överföras till förbättringar i patientnytta.

En annan källa till osäkerhet i behandlingseffekten är att även när det finns data från en randomiserad studie om behandlingseffekt är det ofta så att studiepopulationen skiljer sig åt från den verkliga patientpopulationen. Det är väletablerat att Fas2/3-studier generellt inkluderar patienter som är yngre, mindre svårt sjuka och har mindre samsjuklighet jämfört med hela patientpopulationen. Detta gör att såväl överlevnad som t.ex. hanterandet av toxicitet kan vara signifikant annorlunda i studierna jämfört med den kliniska verkligheten (31).

De metoder som beskrivs inledningsvis i avsnitt 7.2 med envägs deterministiska känslighetsanalyser är viktiga för att relatera till osäkerhet i behandlingseffekt utifrån ovanstående exempel, speciellt summeringen av hur behandlingseffektens storlek (Tabell 9) påverkar resultatet är viktig för att förstå osäkerhet relaterat både till potentiella problem med extern validitet såväl som med intern validitet på grund av enarmade studier och användandet av surrogatutfall.

7.2.2 Deterministisk känslighetsanalys för behandlingseffektens duration och storlek

I exempelmodellen visade envägs känslighetsanalys att resultaten kunde uppfattas som relativt känsliga för storleken på behandlingseffekten – den relativa riskreduktionen att progrediera. I den analysen antogs en konstant och varaktig riskreduktion, det vill säga behandlingseffekten ändras inte över tid. Eftersom data från kliniska studier där behandlingseffekten skattas ofta har relativt kort uppföljningstid bygger antagandena om varaktighet, eller duration, i behandlingseffekt i princip alltid på extrapoleringar bortom tidsperioden för vilken det finns studiedata. Detta kan ses i många beslutssituationer, såsom exempelvis förmånsbeslut under 2021-22 att inte inkludera produkterna elekaftor/tezakaftor/ivakaftor och ivakaftor i förmånen (32,32). I det aktuella beslutet var evidensunderlaget primärt baserat på en randomiserad studie med 24 veckor uppföljningstid som användes för att extrapolera ett helt livstidsförlopp. I dessa situationer råder således betydande osäkerhet hur behandlingseffektens duration upprätthålls över tid.

För att illustrera känslighetsanalyser av behandlingseffektens duration börjar vi med att undersöka hur duration av behandlingseffekt kan påverka resultaten från exempelmodellen med hjälp av en envägs känslighetsanalys. Notera att behandlingseffekten (hazardkvoten på 0,6) tillämpas under hela analysperioden, vilket motsvarar patienternas återstående livslängd. Sannolikheten att progrediera är därmed 0,03 varje år för patienter i behandlingskohorten. Motsvarande siffra för patienter i kontrollkohorten är 0,05. I analysen som presenteras i Tabell 11 testas antagandet om duration genom att behandlingseffekten antas försvinna vid olika tidpunkter i analysen. Med ett års duration är därmed sannolikheten att progrediera 0,03 första året och sedan 0,05 resterande år för behandlingskohorten, i kontrollkohorten är sannolikheten 0,05 varje år enligt det skattade naturalförloppet. Med en så kort duration av behandlingseffekt skiljer det inte mycket mellan behandling och kontroll med avseende

på effekt, vilket i förlängningen också visas i resultatet då vinsten i QALYs är förhållandevis liten jämfört med längre durationer på behandlingseffekten. Om behandlingen antas ha effekt i 20 år närmar sig resultaten (sista raden i Tabell 11) dem från grundanalysen som presenterades i Tabell 6. Notera också att förlusten av behandlingseffekt innebär att *risk*en för progression är densamma för patienter med behandling och kontroll. För de patienter som fortfarande står under behandling men som har tappat behandlingseffekten kommer behandlingen således fortfarande generera kostnader fram till progression.

Tabell 11. Känslighetsanalys duration av behandlingseffekt

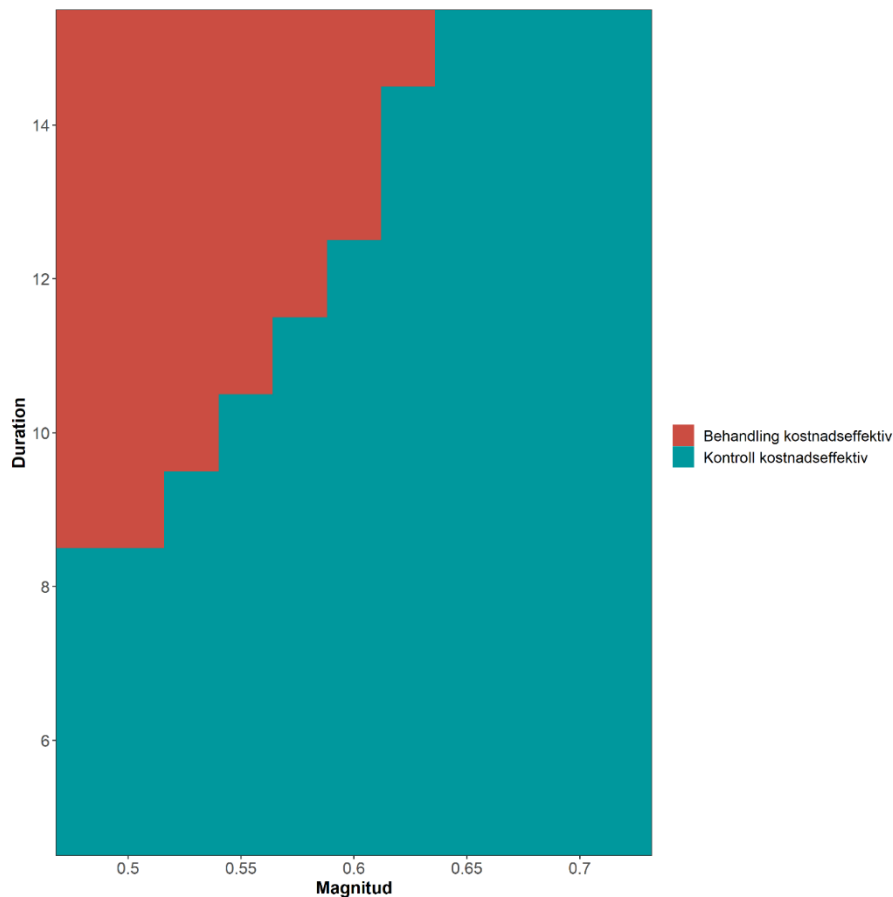
Duration	Inkrementell kostnad	Inkrementell QALY	ICER	INHB
1	367 277	0,074	4 971 944	-0,661
2	359 750	0,143	2 519 935	-0,577
3	352 906	0,207	1 705 397	-0,499
4	346 706	0,267	1 300 294	-0,427
5	341 100	0,322	1 058 938	-0,360
6	336 044	0,374	899 489	-0,298
7	331 488	0,421	786 863	-0,242
8	327 397	0,465	703 537	-0,189
9	323 737	0,506	639 743	-0,141
10	320 469	0,544	589 621	-0,097
11	317 556	0,578	549 452	-0,057
12	314 966	0,609	516 764	-0,020
13	312 672	0,638	489 836	0,013
14	310 645	0,665	467 429	0,043
15	308 861	0,688	448 646	0,071
16	307 298	0,710	432 804	0,095
17	305 928	0,729	419 378	0,118
18	304 738	0,747	407 973	0,137
19	303 709	0,763	398 262	0,155
20	302 821	0,777	389 980	0,171

En viktig lärdom från analysen ovan är att duration i regel har stor inverkan på resultatet och att kunskapen om den ofta är begränsad när en utvärdering genomförs. De kliniska studier som brukar ligger till grund för att skatta behandlingseffektens storlek är ofta inte längre än ett år, vilket innebär att antagandet om duration är svårt att underbygga.

Vi kan utifrån analysen som presenteras i Tabell 11 se att behandlingseffekten behöver ha en duration på ungefär 13 år och längre för att behandlingen ska kunna anses ha en acceptabel kostnad per QALY med ett tröskelvärde på 500 000 kronor. Detta illustrerar hur en tröskelvärdesanalys kan användas och en beslutsfattare som är övertygad om att effektens varaktighet är längre än 13 år kan konstatera att behandlingen i så fall är kostnadseffektiv.

Hittills har durationen undersökts isolerat från andra parametrar i modellen, inte minst storleken på behandlingseffekten, eller magnituden. Behandlingens totala inverkan på naturförloppet beror på både duration och magnitud där magnituden i grundanalysen implementerades som en hazardkvot på 0,6, eller enklare uttryckt 40 procents lägre risk att progrediera varje år. Hur resultaten av analysen påverkas av om hazardkvoten åsätts andra värden än 0,6 visades i en envägs känslighetsanalys i Tabell 9, då med ett antagande om livslång duration av behandlingen. En tvåvägs känslighetsanalys som visar hur resultaten påverkas om olika värden åsätts för både duration och magnitud återfinns i Figur 10. I

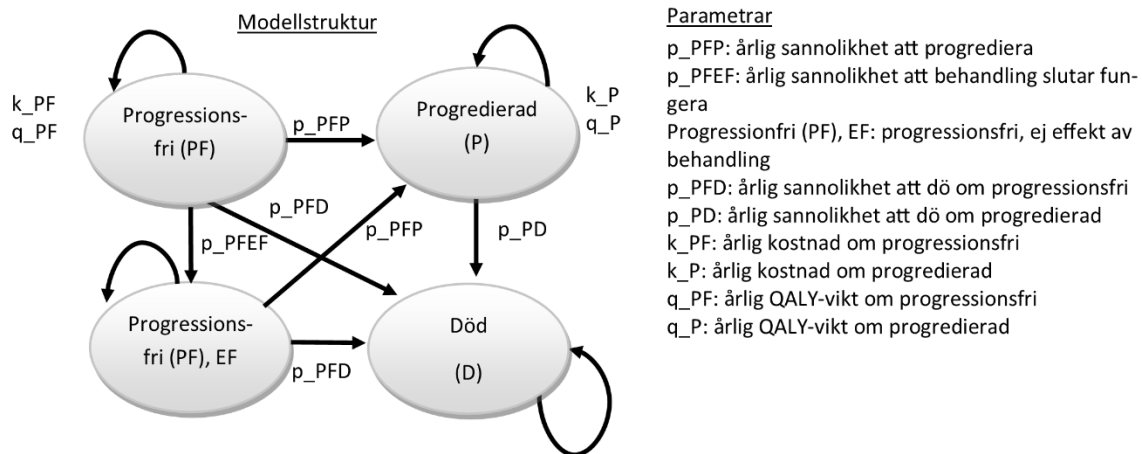
figuren visas vid vilka kombinationer av behandlingseffektens duration samt storleken på riskminskningen som kostnaden per QALY för behandling är lägre än 500 000 kronor (kombinationer som representeras av röd area i figuren), respektive högre än 500 000 kronor (kombinationer som representeras av grön area). En beslutsfattare kan med hjälp av informationen i figuren avgöra om den kombination som uppfattas som mest sannolik ligger i den area där behandlingen anses kostnadseffektiv eller ej.



Figur 10. Tvåvägs känslighetsanalys med duration och magnitud

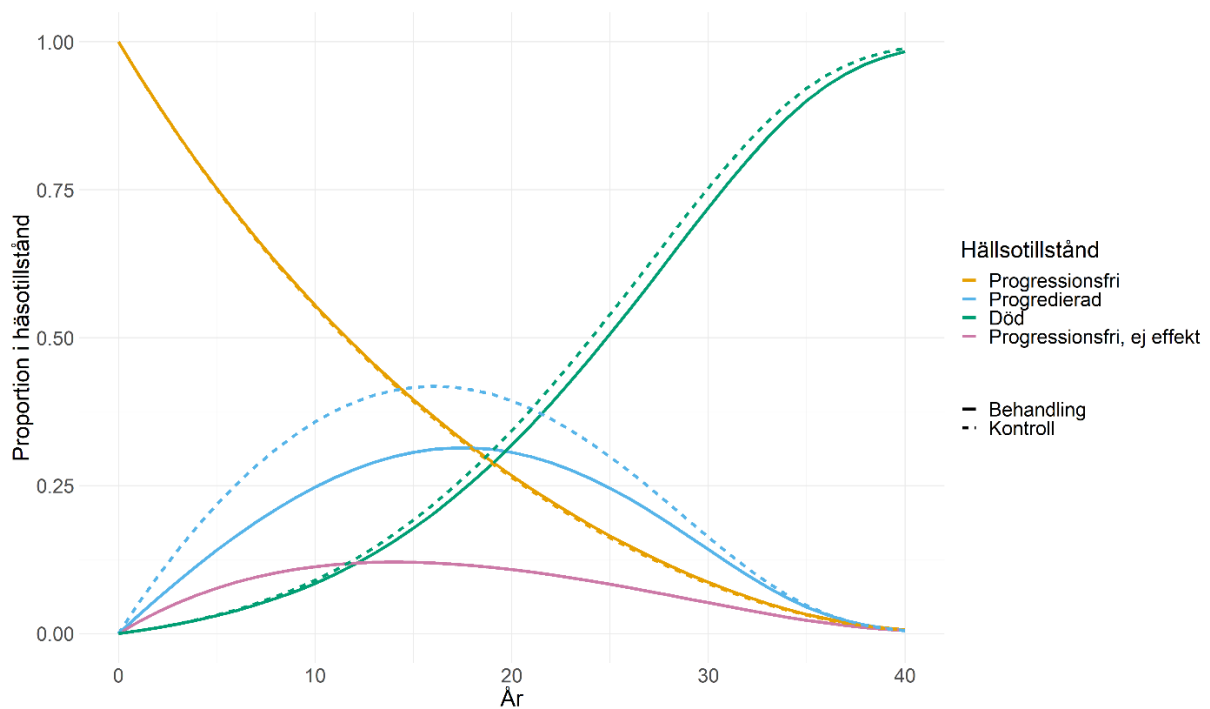
Trots att analysen som redovisas i Figur 10 innehåller mer information jämfört med att undersöka duration och magnitud var för sig är analysen fortfarande förenklad. Behandlingseffektens duration har antagits vara binär, antingen finns den kvar eller så har den försvunnit i sin helhet ett visst år. Det kan vara rimligare att anta att behandlingseffekten försvinner för vissa patienter men inte för alla under en viss tidsperiod. Exakt hur denna förlust av behandlingseffekt skulle se ut, om den exempelvis blir mer uttalad efter en viss tid, beror på fall till fall men i exemplet nedan antar vi att sannolikheten för att behandlingseffekten försvinner är konstant över tid. Grundantagandet om att vi inte kan urskilja vilka patienter som får effekt av behandlingen och vilka som inte får det kvarstår. I termer av sannolikhet för progression innebär detta att en andel av patienterna varje år förlorar behandlingseffekten och återgår till att ha samma risk för progression som patienterna i kontroll. I analysen görs ett antagande att 2 procent av patienterna förlorar behandlingseffekten varje år. För de patienter som förlorar behandlingseffekten är den årliga sannolikheten för progression 0,05 i stället för 0,03. För att

implementera denna förändring behövs en liten justering av den förenklade exempelmodellen. Ytterligare ett tillstånd behövs för att kunna följa de patienter som förlorat behandlingseffekten och därmed möter samma risk för progression som patienterna i kontroll. I modellstrukturen i Figur 11 illustreras hur den årliga sannolikheten att förlora behandlingseffekten (p_{PFEF}) förflyttar patienter till ett annat progressionsfritt tillstånd som möjliggör att åsätta en sannolikhet för progression som inte inkluderar en riskreduktion.



Figur 11. Illustration av utvidgad Markovstruktur

Analyseras modellen med de nya förutsättningarna kommer färre patienter att bli progressionsfria med behandling jämfört med grundanalysen. Detta visas i Figur 12 där den heldragna blå linjen kan jämföras med den från grundanalysen i Figur 7.



Figur 12. Markov trace med årlig sannolikhet att förlora behandlingseffekt

Resultaten från kostnadseffektivitetsanalysen med de nya förutsättningarna visas i Tabell 12. Som förväntat ökar de inkrementella kostnaderna och färre QALYs vinnas jämfört med grundanalysen.

Tabell 12. Resultat kostnadseffektivitetsanalys med årlig sannolikhet att förlora behandlingseffekt

	Behandling	Kontroll	Inkrementell (Behandling – Kontroll)	ICER
Kostnader	1 175 940	867 769	308 171	
Levnadsår	16,996	16,669	0,328	
QALYs	12,282	11,553	0,728	422 925

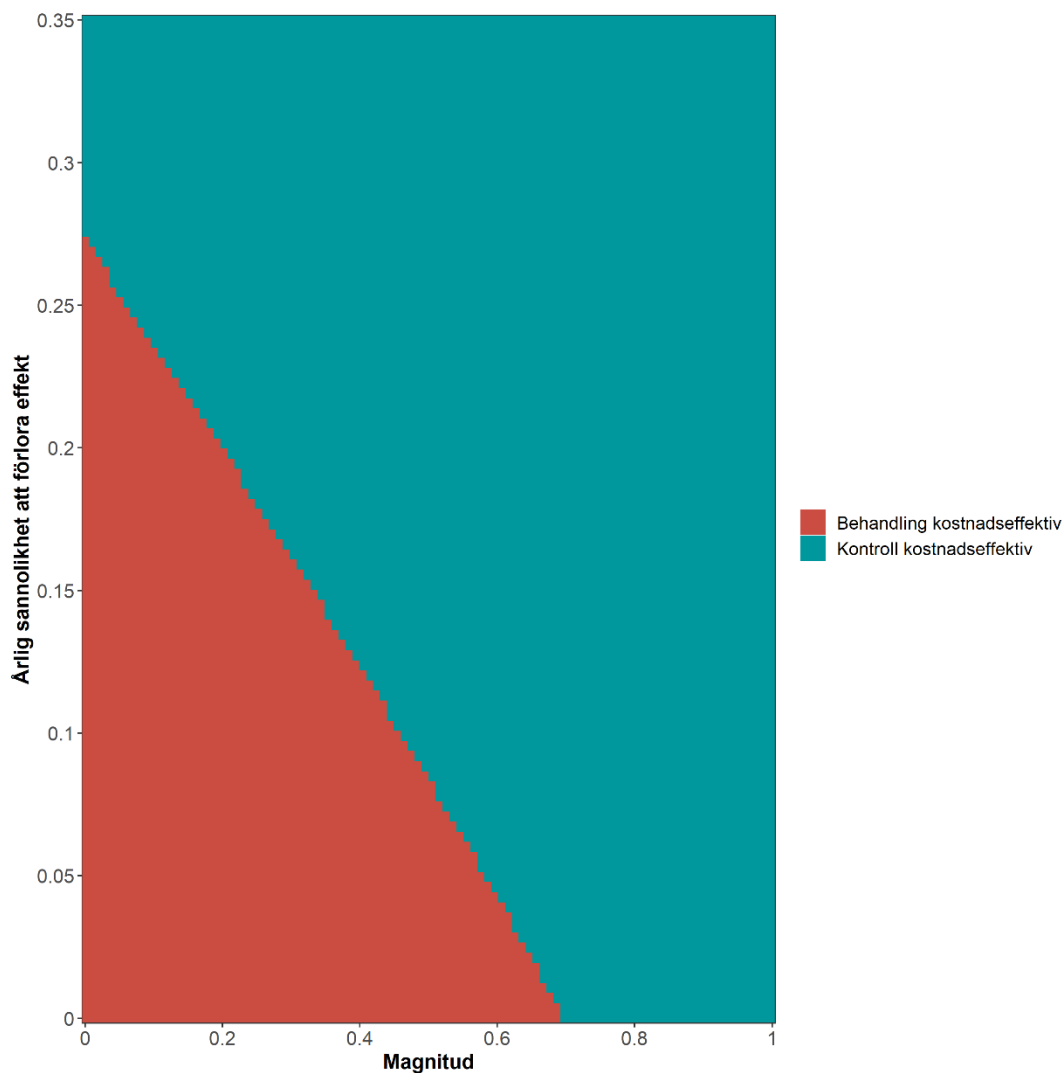
Analyserna ovan visar på vikten av att förstå hur behandlingseffekter modelleras över tid. Det bör alltid tydliggöras om det är en andel av en kohort som inte längre har någon behandlingseffekt eller om hela kohorten förlorar behandlingseffekten vid en viss tidpunkt. Det är också viktigt att vara tydlig med behandlingseffekter som är en riskreduktion. Om effekten försvinner kan individer fortfarande befinna sig i ett tillstånd som progressionsfri och fortsätta behandlas eftersom förlusten av effekt inte är observerbar. I sådana fall behandlas patienter i "onödan" och drar kostnader utan någon ytterligare riskreduktion.

Hur behandlingseffektens storlek påverkar resultaten visades i avsnittet om validering ovan. Vi konstaterade att 20 procents högre hazardkvot (en mindre riskreduktion jämfört med grundanalysen) innebär att kostnaden per QALY översteg 500 000 kronor.

Med utgångspunkt i diskussionen om duration visades i Figur 10 hur duration och magnitud kan undersökas samtidigt i en tvåvägs känslighetsanalys. I den analysen antogs att behandlingseffekten försvann för alla patienter vid en viss tidpunkt i modellen. I den efterföljande utvidgade analysen antogs

det i stället att en andel patienter förlorar behandlingseffekten varje år. En tvåvägs känslighetsanalys som varierar andelen som förlorar behandlingseffekt varje år samt effektstorleken visas i Figur 13. Precis som i tidigare figur visar det rödmarkerade området vid vilka kombinationer av sannolikheten att förlora effekt per år samt storlek på riskreduktionen som behandling har en kostnad per QALY under 500 000 kronor. Om den årliga sannolikheten att förlora effekten är 0,1 går det att läsa av i figuren att behandlingseffektens storlek måste vara större än i grundanalysen (en hazardkvot på ungefär 0,5 eller lägre) för att behandling skall ha en kostnad per QALY under 500 000 kronor.

I Figur 13 kan vi också se att om den årliga sannolikheten för att förlora behandlingseffekten är 0 så behöver riskreduktionen för progression vara mindre än 0,7 för att behandling skall ha en kostnad per QALY som är lägre än 500 000 kronor. Detta resultat kan också ses i Tabell 9 för den förenklade modellstrukturen. I Figur 13 ser vi också att om hazardkvoten är 0 (risken att progrediera försvinner helt för de patienter som har effekt av behandlingen) så krävs det en årlig sannolikhet för att behandlingseffekten skall försvinna på ungefär 0,27 eller högre för att behandling skall ha en kostnad per QALY som överstiger 500 000 kronor.



Figur 13. Tvåvägs känslighetsanalys med behandlingseffekt och sannolikhet att förlora effekt

Notera att analysen som presenteras i Figur 13 visar resultat för ett brett spektrum av möjliga parametervärden. Detta ger en bra bild för att undersöka hur modellens resultat påverkas vid olika kombinationer av värden för de båda parametrarna. Analysen säger dock inget om hur troliga olika kombinationer av parametervärden är, även om det faktum att 0,02 (årlig sannolikhet att förlora behandlingseffekt) samt 0,6 (riskreduktion) valdes som utgångsvärden för grundanalysen tyder på att de bör vara vår bästa skattning. En mer formell ansats för att ge de mest troliga värdena för en parameter i modellen en större vikt i analysen jämfört med mindre troliga värden är att definiera sannolikhetsfördelningar för parametrarna och använda PSA. Metoden illustreras i nästa avsnitt. En något förenklad ansats jämfört med PSA är att ge alla potentiella värden i analysen samma sannolikhet och beräkna en viktad ICER. I Tabell 11 visades resultat för 20 olika durationer av behandlingseffekt. En analys som tar hänsyn till hela modellens tidshorisont innebär att durationen kan vara 1 till 40 år, och om alla durationer ges samma vikt erhålls en ICER på 462 370 kr per QALY (INHB=0,051). För att resultatet från den här typen av analys ska vara meningsfullt behöver naturligtvis antagandet att alla durationer av behandlingseffekt är lika troliga vara uppfyllt. Sannolikhetsviktingen behöver vara förankrad i empiri eller expertkunskap. Det kan exempelvis vara mer troligt att durationen av behandlingseffekten baserad på en studie med 26 veckors uppföljning har högre sannolikhet att försvinna efter ett antal år jämfört med första året.

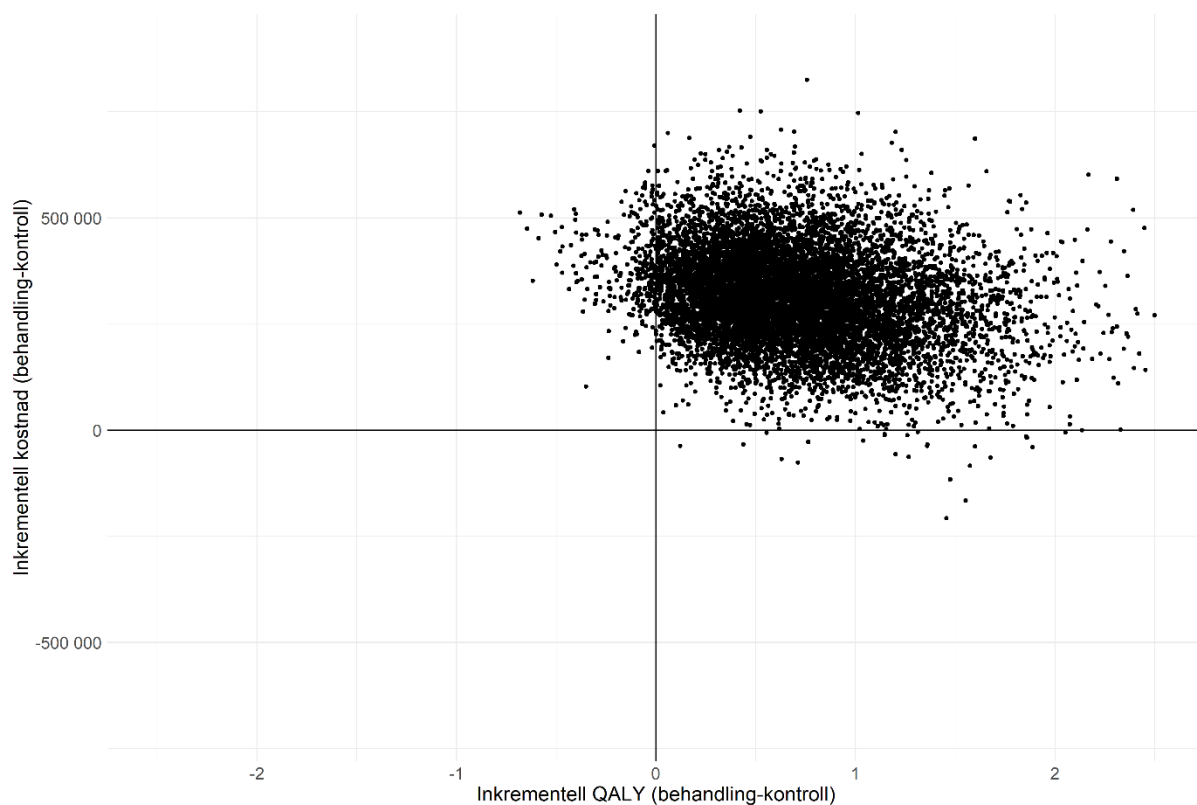
Det bör noteras att det i analyserna ovan gjorts förenklingar om behandlingseffekten. Den årliga sannolikheten att förlora behandlingseffekten leder i modellen direkt till en riskökning att progrediera så att denna risk motsvarar risken för kontroll. Så behöver inte vara fallet eftersom risken att progrediera kan öka gradvis när behandlingseffekten antas försvinna. I vår exempelmodell hade ett sådant antagande kunnat innebära att det för patienter som tappar effekten av behandlingen succesivt implementeras en årlig ökning av hazardkvoten tills den når 1 och sannolikheten att progrediera är densamma i båda grupperna.

Ovanstående analyser visar att modelleringen av behandlingseffekt är komplex. Duration kan implementeras som en parameter där behandlingseffekten försvinner för hela kohorten ett visst år eller som en årlig sannolikhet att delar av kohorten förlorar behandlingseffekten. Den årliga sannolikheten att förlora behandlingseffekten kan dessutom variera över tid. Storleken på behandlingseffekten kan också variera över tid, både med avseende från behandlingsstart och från eventuell tidpunkt när effekten förväntas avta. En viktig lärdom från detta är att det alltid skall framgå tydligt hur behandlingseffekten har modellerats med avseende på duration och magnitud samt eventuella tidsberoenden. Deterministiska känslighetsanalyser som exemplifierats ovan bör användas för att tydliggöra hur olika antaganden om behandlingseffekt påverkar resultaten av utvärderingen.

7.3 Probabilistisk känslighetsanalys

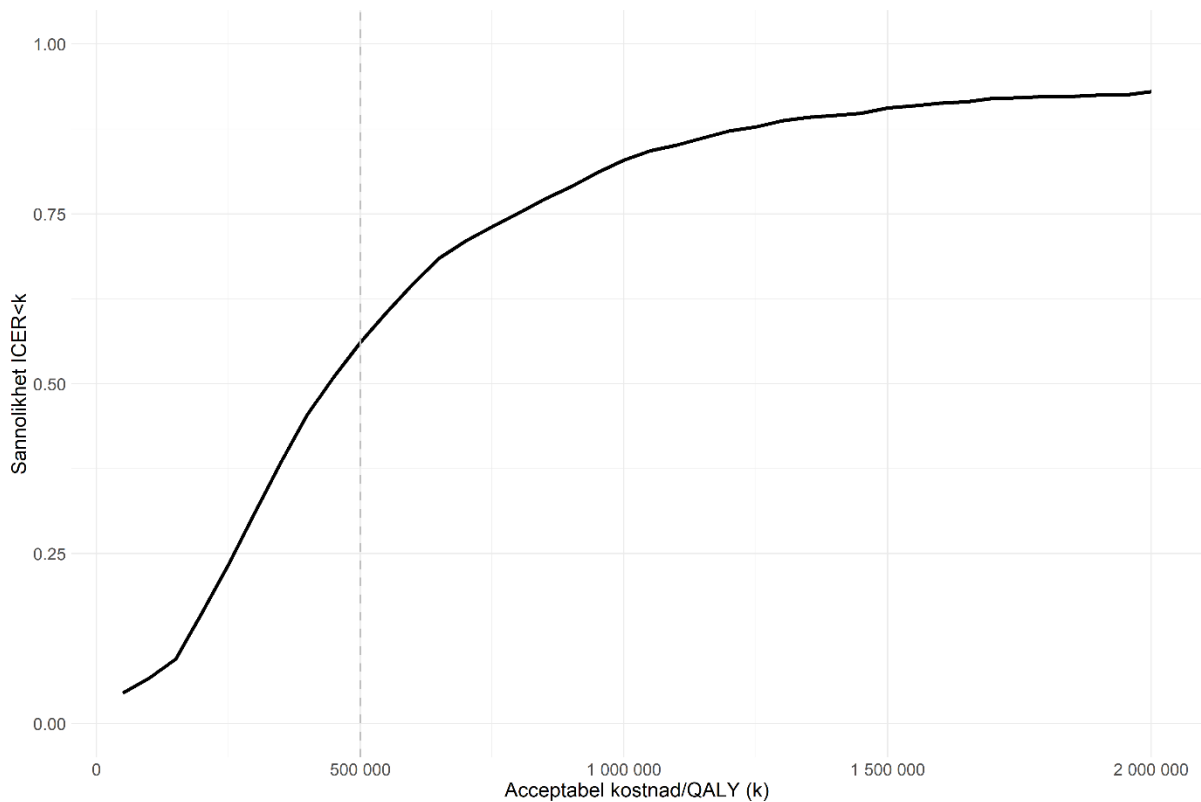
För att genomföra en PSA behöver alla relevanta parametrar i modellen åsättas en sannolikhetsfördelning som karaktäriserar osäkerheten i parametervärdet (ett exempel på detta visades i Figur 2 ovan). Notera att analyserna som redovisas nedan baseras på den utökade modellen som introducerades i Figur 11, där duration modelleras som en årlig risk att förlora behandlingseffekten. Sannolikhetsfördelningen för den årliga risken definieras som en betafördelning (1,066;52,228). De övriga sannolikhetsfördelningarna som används i exempelmodellen finns definierade i Tabell 5. Osäkerheten i varje inputparameter kan sedan via simuleringar propageras genom modellen. I exempelmodellen görs detta genom att dra urval (sampla) från sannolikhetsfördelningarna ett stort antal gånger (i detta fall 10 000) och beräkna modellens resultat för varje sample av parametervärden. På så sätt kan en fördelning av inkrementell kostnad och inkrementell effekt simuleras fram och illustreras i kostnadseffektivitetsplanet. Resultatet från denna simulering av exempelmodellen visas i Figur 14. Varje punkt i figuren visar således resultatet av en sådan simulering och den "svärm" som bildas när

resultaten från alla simuleringar plottas ger en bra bild av hur en gemensam fördelning av inkrementell kostnad och inkrementell effekt ser ut. I jämförelse med de deterministiska analyser som presenterats ovan visar också resultaten i Figur 14 en mer komplett bild av osäkerheten, eller precisionen, i skattningen av kostnadseffektivitet eftersom analysen inte är betingad av att ett antal parametrar hålls konstanta. I stället visar resultatet i figuren hur osäkerheten i alla relevanta parametrar samtidigt påverkar precisionen i skattningen av kostnadseffektivitet.



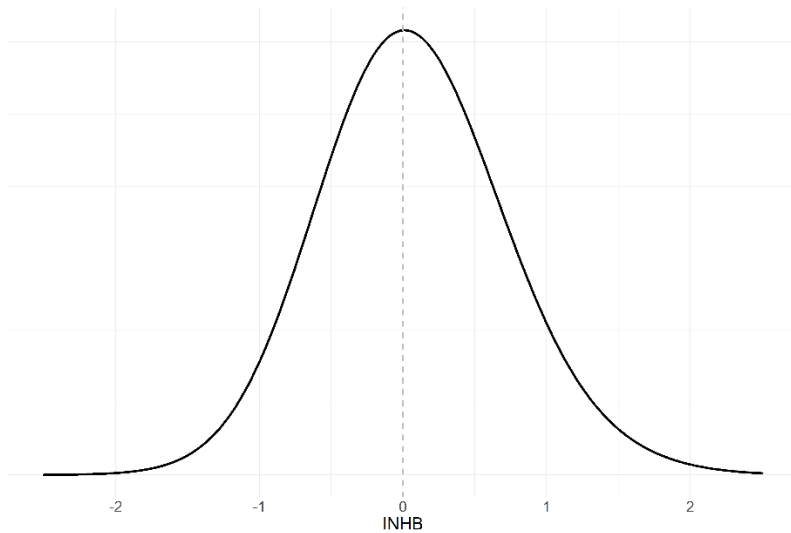
Figur 14. Resultat från PSA i kostnadseffektivitetsplanet

Om resultatet från simuleringen presenteras i kostnadseffektivitetsplanet ger det en mycket bra bild av precisionen i det skattade resultatet (inkrementell kostnad och inkrementell QALY). Däremot kan kostnadseffektivitetsplanet för ett otränat öga eventuellt ge lite mindre vägledning när resultaten skall tolkas i en beslutscontext. Ett sätt att redovisa resultatet från en PSA är att visa hur stor sannolikhet det är att behandlingen har positiva INHB (ICER är lägre än tröskelvärdet) för olika tröskelvärden i en så kallad cost-effectiveness accptability curve (CEAC). En CEAC för exempelmodellen visas i Figur 15. Om tröskelvärdet antas vara 500 000 kronor per QALY innebär det att behandling har positiv INHB i ungefär 55 procent av simuleringarna. Ett sådant resultat kan också uttryckas i termer av en sannolikhetsfördelning: om tröskelvärdet är 500 000 kronor per QALY så är sannolikheten att behandling är kostnadseffektiv 55 procent.



Figur 15. Cost-effectiveness acceptability curve (CEAC)

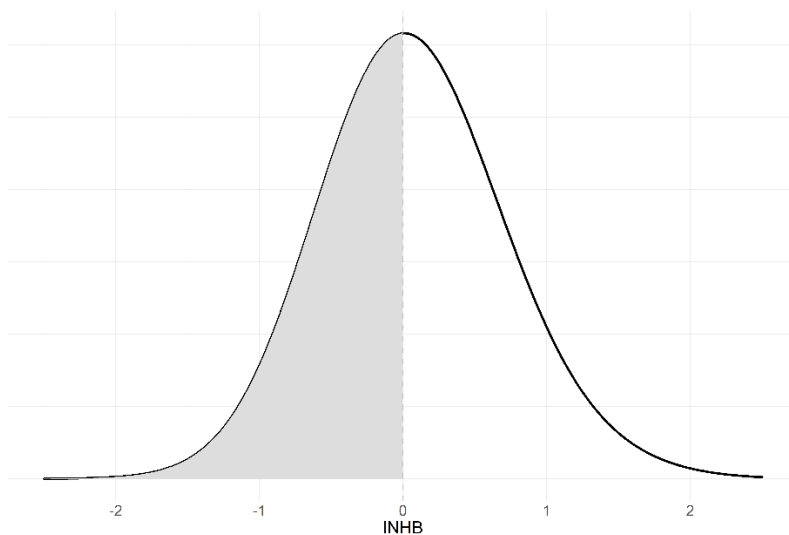
Eftersom resultaten av analysen nu kan uttryckas i termer av en sannolikhetsfördelning är det instruktivt att redovisa resultaten som en sannolikhetsfördelning i stället för en CEAC. En sådan sannolikhetsfördelning visas i Figur 16. Av tekniska skäl är det inte görligt att visa en ICER som en sannolikhetsfördelning då den är en kvot och samma ICERs kan ha olika betydelse beroende på i vilken kvadrant av kostnadseffektivitetsplanet den befinner sig. Sannolikhetsfördelningen avslöjar också att det mest troliga värdet för INHB är i närheten av 0,07. Figuren visar också att INHB är positiv i 55 procent av simuleringarna, vilket vi redan sett i CEAC. I 45 procent av simuleringarna är alltså INHB negativ vilket också är sannolikheten att fatta fel beslut i det här fallet. I figuren som visar fördelningen av INHB kan vi också få en uppfattning om konsekvensen av ett felbeslut, något som CEAC inte visar. Det finns exempelvis en liten, men inte obetydlig, risk att INHB är mindre än -1.



Figur 16. Fördelning av inkrementell net health benefit

7.4 Beslutsosäkerhet

I termer av beslutsosäkerhet är det med hjälp av informationen från simuleringarna möjligt att kvantifiera osäkerheten i ett beslut genom att beakta sannolikheten att ett beslut är fel samt konsekvenserna av ett eventuellt felbeslut. Metoden för att göra detta är värde-av-information analys (VOI), som innebär att arean under fördelningen med INHB där INHB är negativ beräknas enligt illustrationen i Figur 17.



Figur 17. Illustration av värdet av information

7.4.1 Förväntat värde av perfekt information

Resultaten av en sådan analys ger ett förväntat värde av perfekt information (EVPI). I ett första steg görs beräkningen för modellen i sin helhet där det antas att perfekt information om alla parametrar föreligger. Genom att sätta sig i en hypotetisk situation där ingen osäkerhet förekommer är det möjligt att analysera den förväntade kostnaden för osäkerhet givet ett initialt beslut att införa behandling i stället för kontroll. Metoden illustreras enklast med hjälp av simuleringarna från den probabilistiska känslighetsanalysen. I Tabell 13 visas som exempel 10 av de 10 000 simuleringarna. Om ett beslut måste fattas mot bakgrund av befintlig information finns det goda skäl att välja det alternativ som har högst förväntad NHB. I exemplet har behandling högst NHB (9,302) jämfört med kontroll (9,183). Att implementera behandling i stället för kontroll leder till en förväntad hälsovinst (INHB=0,119) vid ett tröskelvärde på 500 000 kr per QALY. Notera att siffrorna enbart bygger på 10 simuleringar för att illustrera principen. Resultatet från den fullständiga analysen visar att INHB=0,0744. Från exemplet i Tabell 13 ser vi också att INHB är negativ i 5 av 10 simuleringar, vilket innebär att kontroll skulle vara bättre än behandling i dessa iterationer. Med perfekt information skulle beslutsfattaren vid dessa fem realiseringar av INHB inte implementera behandling eftersom det skulle vara förknippad med negativa INHB.

Tabell 13. Illustration av principen för förväntad värde vid perfekt information

Simulering	NHB kontroll	NHB behandling	Val med perfekt information	NHB perfekt information	Kostnad osäkerhet	INHB
1	8,190	9,494	Behandling	9,494	0,000	1,303
2	8,910	8,342	Kontroll	8,910	-0,568	-0,568
3	9,343	9,735	Behandling	9,735	0,000	0,392
4	10,724	10,857	Behandling	10,857	0,000	0,133
5	8,055	9,074	Behandling	9,074	0,000	1,020
6	8,353	7,841	Kontroll	8,353	-0,512	-0,512
7	9,144	8,801	Kontroll	9,144	-0,343	-0,343
8	10,427	10,844	Behandling	10,844	0,000	0,417
9	10,308	10,249	Kontroll	10,308	-0,059	-0,059
10	8,377	7,781	Kontroll	8,377	-0,596	-0,596
Genomsnitt	9,183	9,302	Behandling	9,510	-0,208	0,119

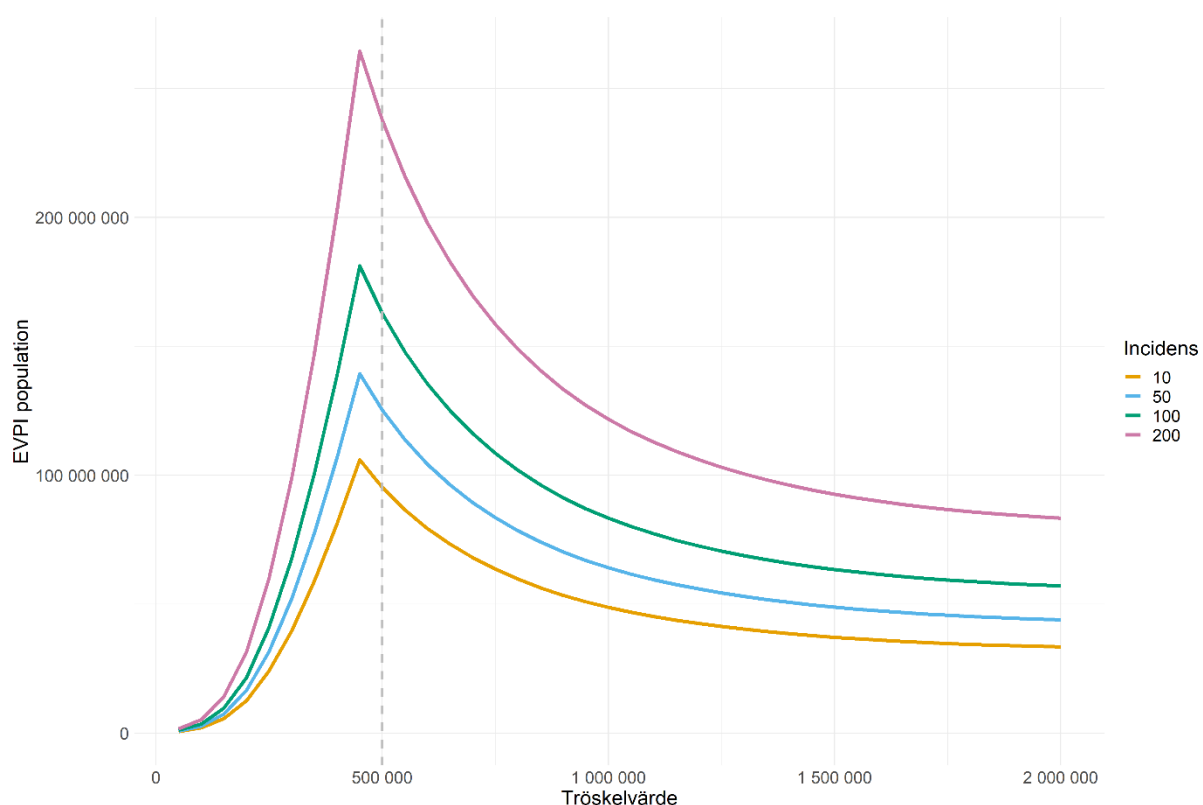
Sannolikheten att fatta fel beslut mot bakgrund av de 10 simuleringarna är 50 procent (5 gånger av 10). Konsekvensen av att fatta fel beslut är den negativa NHB som uppstår när beslutet visar sig vara felaktigt (i simuleringarna 2, 6, 7, 9 och 10 i exemplet). Den genomsnittliga kostnaden för osäkerhet är skillnaden mellan att kunna välja med perfekt information, det vill säga välja "rätt" i varje enskild simulering, jämfört med att välja med utgångspunkt av förväntad värde från alla simuleringarna (0,119 i exemplet). I detta exempel skulle kostnaden för osäkerhet vara 0,208, vilken kan tolkas som det förväntade värdet av perfekt information (EVPI) eftersom den ger en övre gräns för vad en beslutsfattare borde vara villig att betala för att reducera all osäkerhet. Detta värde kan sedan jämföras med kostnaden för att göra fler studier som kan reducera osäkerheten.

Notera att det är förväntat värde vid perfekt information per patient som redovisas i Tabell 13. I princip bör denna skattning skalas upp med antalet potentiella patienter som beräknas bli föremål för samma beslut inom en rimlig framtid. En sådan beräkning är tekniskt enkel att genomföra enligt:

$$EVPI \text{ population} = EVPI * \sum_{t=1}^T \frac{I_t}{(1+r)^t}$$

där I_t är incidensen av patienter som möter beslutsproblemet år t , r är diskonteringsräntan och T är totalt antal år som informationen anses vara relevant för beslutsproblemet. Även om det är beräkningstekniskt okomplicerat att genomföra uträkningen är det ofta svårt att bestämma tidsperioden (T) samt relevant population (I).

Baserat på alla 10 000 simuleringar är EVPI per patient i exempelmodellen 86 282 om tröskelvärdet är 500 000. Om vi antar att behandling är en relevant teknologi under 10 år, och en prevalens på 1000 samt att 100 patienter tillkommer varje år är den totala diskonterade patientpopulationen som kommer möta detta beslut över tid 1853. Baserat på detta uppgår totala EVPI för patientpopulationen till ungefär 160 miljoner kronor i exempelmodellen om tröskelvärdet är 500 000 kronor. Resultatet kan också visas grafisk för olika incidens och för olika tröskelvärden enligt Figur 18. I figuren framgår det att EVPI är som högst när ICER är lika med tröskelvärdet, det vill säga när INHB är lika med noll, vilket är rimligt eftersom beslutet då är som mest osäkert (högst sannolikhet att fatta fel beslut givet befintlig information). Eftersom ICER i exempelmodellen är relativt nära 500 000 blir också EVPI för exemplet högt. I figuren ser vi också att EVPI ökar om populationen är större, vilket också är rimligt eftersom det då är fler potentiella patienter som har nytta av om mer information inskaffas. Detta illustrerar också en annan viktig princip, kostnaden för osäkerhet är beroende av hur stora patientpopulationer som berörs, vilket i sin tur beror på både incidens och tidsperioden som behandlingen kan anses relevant.



Figur 18. Resultat EVPI för hela populationen

Som framgår av beräkningen ovan skattas kostnaden för osäkerhet till 160 miljoner kronor. Om det går att genomföra forskning som kostar mindre än 160 miljoner skulle den potentiellt kunna anses

kostnadseffektiv eftersom kostnaden för att reducera osäkerhet (göra fler studier för att få mer information) då är lägre än kostnaden för osäkerhet när beslutet skall fattas.

7.4.2 Förväntat värde av perfekt partiell information

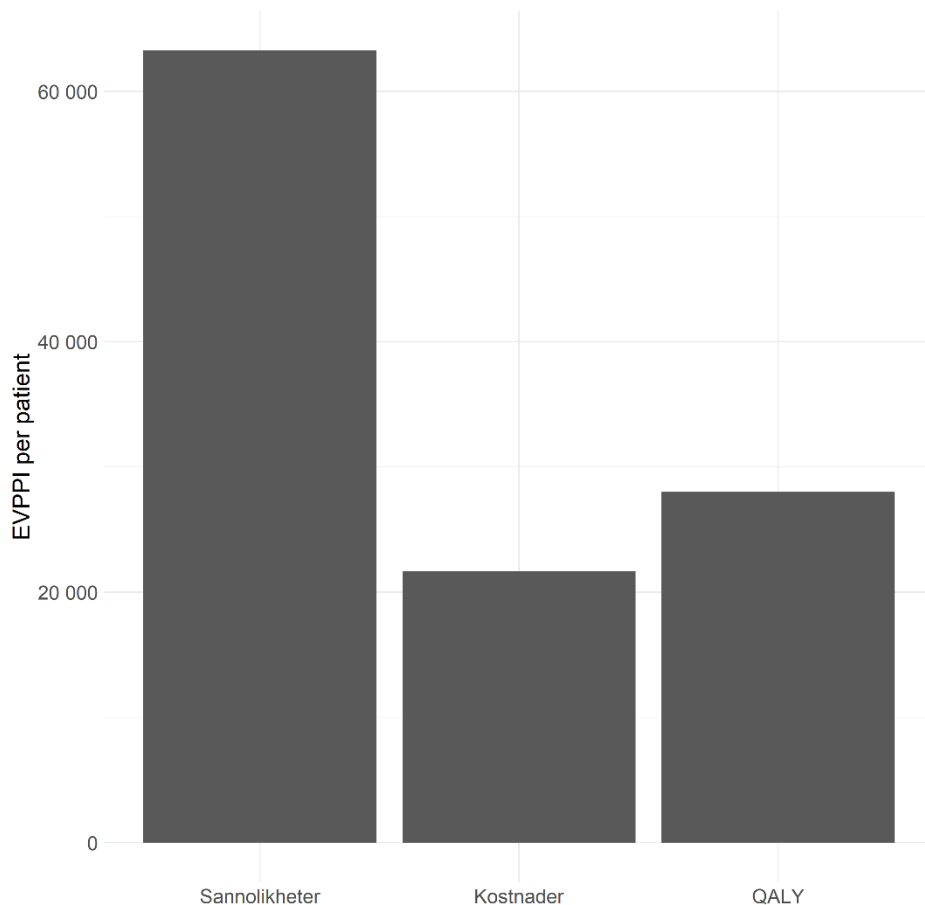
Förväntat värde av perfekt partiell information eller förväntat värde av parameterinformation, EVPPI efter engelskans expected value of perfect partial information, kan ses som steg två i analysen och genomförs efter att EVPI har skattats. Om det som i exemplet ovan kan konstaterats att ytterligare forskning potentiellt kan vara kostnadseffektiv väcker det frågan om vilken forskning som bör genomföras. Genom att räkna ut EVPPI går det att utröna vilken parameter, eller vilka grupper av parametrar, som bidrar mest till osäkerheten i resultatet och därmed också till osäkerheten i beslutet. Det betyder att parametrarna med högst EVPPI inte nödvändigtvis är de med lägst precision (bredast sannolikhetsfördelning) eftersom parametrar påverkar modellens resultat i olika utsträckning.

EVPPi kan tekniskt beräknas på lite olika sätt men principen för analysen är densamma som för EVPI. I en teoretisk situation med perfekt information om en specifik parameter skulle vi kunna identifiera rätt beslut varje gång och därmed beräkna kostnaden för osäkerhet förknippad med en enskild parameter, eller en grupp parametrar. Oftast görs detta genom en så kallad dubbel loop Monte Carlo simulering (33,34). Det ligger utanför ramen för denna rapport att gå in på detaljerna bakom simuleringarna (33–35) men principen illustreras i Tabell 14 för sannolikheter i exempelmodellen. Notera att det återigen enbart visas 10 simuleringar i tabellen.

Tabell 14. Illustration av EVPPi för sannolikheter

Iteration	INHB	NHB Kontroll	NHB Behandling	Kostnad osäkerhet
1	-0,072	7,275	7,203	-0,072
2	-0,192	9,517	9,324	-0,192
3	-0,162	9,736	9,574	-0,162
4	0,625	8,685	9,310	0,000
5	-1,126	10,238	9,111	-1,126
6	-0,028	8,328	8,300	-0,028
7	-0,152	8,351	8,199	-0,152
8	-0,061	8,813	8,751	-0,061
9	2,101	7,966	10,067	0,000
10	-0,758	6,913	6,155	-0,758
Genomsnitt	0,017	8,582	8,600	-0,255

EVPPi för olika grupper av parametrar i exempelmodellen visas i Figur 19. Av tekniska skäl har vissa förenklingar gjorts i simuleringarna men de är inte avgörande för resultaten. I exempelmodellen är det sannolikheterna som är förenade med mest osäkerhet. Notera att parametern för behandlingseffekt, riskreduktionen för progression förknippad med behandling, ingår i denna grupp av parametrar. Eftersom detta är skattningar per patient bör de i likhet med skattningen för EVPI skalas upp till populationsnivå.



Figur 19. Resultat EVPPI för grupper av parametrar

Med en initial population på 1000 patienter och en incidens 100 patienter per år blir EVPPI för sannolikheter 117 miljoner i exempelmodellen. Den siffran kan sedan jämföras med kostnaden för att göra studier som undersöker risken för progression i kontrollgruppen, behandlingseffekten (riskreduktionen med behandling) samt mortalitetsrisker. Samma resonemang gäller naturligtvis kostnader och QALY-vikter även om vi nedan fokuserar diskussionen på sannolikheter. Resultaten ger därmed underlag till en strukturerad analys av vilka osäkerheter som är viktigast med avseende på beslut samt hur de skulle kunna åtgärdas med ytterligare forskning.

7.4.3 Effektiv forskningsdesign

På samma sätt som EVPI kan ställas i relation till vad det skulle kosta att genomföra mer forskning generellt kan EVPPI ställas i relation till mer specifika forskningsinsatser. Om det går att genomföra en studie som undersöker sannolikheter, exempelvis behandlingseffekten av att ge behandling i stället för kontroll i vårt exempel, som kostar mindre än EVPPI för sannolikheter är en sådan studie potentiellt kostnadseffektiv att genomföra. Det som återstår är att undersöka vilken studiedesign som är optimal för ändamålet. Med ett oändligt stort urval i en RCT som undersöker riskreduktionen för progression med behandling i stället för kontroll skulle exempelvis all osäkerhet om värdet på hazardkvoten försvinna, men eftersom det inte är möjligt att genomföra studier med oändligt stora urval behöver optimal studiedesign identifieras (36). Det förväntade värdet av sample information (EVSI efter engelskans expected value of sample information) är grundad i Baysianskt beslutsteori där värdet av potentiellt mer information analyseras innan någon studie har utförts (33,34,36).

Metoder för att beräkna EVSI kräver omfattande simuleringar och finns beskrivna i detalj i annan litteratur (33,34,36). Artiklarna är relativt tekniska och vi går inte in i detaljerna i denna rapport men några viktiga lärdomar från metoden är värda att lyfta fram.

Designen av relevanta studier beror på vilken parameter, eller grupp av parametrar, som är förknippad med störst osäkerhet. Om det är en relativ behandlingseffekt som ligger till grund för osäkerheterna i modellen är det troligtvis en RCT som behöver genomföras. Om det i stället är QALY-vikter efter en klinisk händelse som är källan till mest osäkerhet i modellen kan det eventuellt räcka med en relativt billig surveyundersökning. För långsiktiga risker att drabbas av ytterligare händelser kan eventuellt en registerstudie vara att föredra. De olika studiedesignerna kan vara förknippade med mycket olika kostnader och EVSI syftar till att optimera studiedesignen mot bakgrund av kostnaderna för att genomföra studien samt vilken osäkerhet som kan reduceras.

Även om de formella analyserna kan vara tekniskt komplicerade borde kostnaderna för att genomföra studier analyseras i termer av både fasta och rörliga kostnader och den förväntade nyttan (reducerad osäkerhet) av olika studiedesigner bör fastställas (36). Vad som händer under tiden en studie för att minska osäkerhet i ett beslut genomförs bör också beaktas i analysen. Om ett initialt beslut är att vänta med implementering av en behandling under den tid som studien genomförs behöver inte bara kostnaderna och nyttan av själva studien beaktas utan även den potentiella hälsoförlust som det kan innebära när patienter får vänta på behandling (37). På samma sätt kan en tidig implementering av en behandling innebära att incitamenten för att genomföra fler studier påverkas (38).

Hur lång tid det tar att genomföra en studie kan också påverka värdet av att inskaffa mer information eftersom både incidens, prevalens och sjukdomsprogression kan påverka storleken på den framtida patientpopulationen (för vilka mer information har ett värde). Patienter som är inkluderade i en studie kommer inte heller att få nytta av mer information. Denna aspekt kan ha en reell påverkan på värdet av studier när patientpopulationerna är små eftersom en större andel av patientpopulationen kommer utgöras av patienter i studien (36). Detta kan vara särskilt problematiskt om patienterna hamnar i en kontrollarm som är sämre än aktiv behandling.

Det finns en del tekniska och konceptuella utmaningar med analyserna som syftar till att fastställa optimal forskningsdesign för framtida studier, de kan ha bidragit till att metoden inte har fått så stor spridning när underlag till beslutsfattare presenteras. Som ett ramverk för att analysera beslut under osäkerhet finns det dock många styrkor med metoden, framför allt genom att alla konsekvenser av olika val beaktas explicit. Detta är inte minst viktigt när åtgärder för att hantera osäkerhet med hjälp av olika betalningsmodeller skall utvärderas.

7.5 Analys av strukturell osäkerhet

Tidigare diskussion och analys av osäkerhet har fokuserat på parameterosäkerhet. Okunskap om det sanna värdet för parametrarna är dock inte den enda källan till osäkerhet som i förlängningen kan påverka resultatet och beslutsosäkerheten. Strukturell osäkerhet innefattar, som tidigare beskrivits exempelvis vilka kliniska händelser eller hälsotillstånd som ingår i en modell (19).

I exempelmodellen kan ett exempel på strukturell osäkerhet vara att det finns heterogenitet inom hälsotillståndet progredierad där tiden som patienter varit i progression påverkar både mortalitet och livskvalitet för patienterna. För att hantera detta skulle tid i progression behöva beaktas i modellen vilket skulle ge en annan modellstruktur än den förenklade strukturen som nu används. Det är inte helt enkelt att analysera hur den här formen av strukturell osäkerhet påverkar resultatet av modellanalysen. Tidigare litteratur har beskrivit och redogjort för olika metoder (19,39,40), och en ansats är att helt enkelt bygga olika varianter av modellen (39). I exempelmodellen skulle en modell med en

mer detaljerad struktur för progression kunna byggts och resultat från båda modellerna redovisats. Fördelen med denna form av scenarioanalys är att den ger en bra överblick över problemet med strukturell osäkerhet som kan vara enkel att förstå för beslutsfattare (39). Den uppenbara nackdelen är såklart det faktum att det kan vara resurskrävande att framställa flertalet modeller. Vidare görs ingen analys av vilken av de olika modellerna som kan anses mest trovärdig eller rimlig, värderingen av vilken modell som skall ligga till grund för ett beslut läggs därmed på beslutsfattare (39).

Ett sätt att formalisera analysen med avseende på vilken modell som skall anses mest trovärdig är att modellerna rankas utifrån till exempel hur väl de predikterar befintliga data, och den modell som presterar bäst utifrån valda kriterier används som huvudmodell (19). En nackdel med att välja en huvudmodell är att ingen hänsyn tas till informationen som de bortvalda modellerna ger, vilket innebär att information om strukturell osäkerhet kan gå förlorad och dess påverkan på resultatet förblir okänd eftersom det förutsätts att det finns en sann modell (19). En metod som inte förlitar sig på detta antagande är att tilldela en vikt till varje modell och beräkna ett viktat resultat från de olika modellerna (19). Ett ytterligare steg med metoden innebär att strukturell osäkerhet kan karakteriseras genom parameterisering (19), där den strukturella osäkerheten uttrycks genom parametrar som definieras med en sannolikhetsfördelning. Fördelen med denna metod är att flera modeller inte nödvändigtvis behöver konstrueras och att både parameterosäkerheten och den strukturella osäkerheten kan karakteriseras och analyseras samtidigt (39). Vidare kan metoden användas för att kvantifiera beslutso-säkerhet genom värde-av-information analys (19). En utmaning med metoden är att definiera rimliga sannolikhetsfördelningar för de parametrar som representerar strukturell osäkerhet (39).

Formella analyser för att undersöka strukturell osäkerhet är ovanliga idag och det är svårt att ge en tydlig rekommendation om vilken roll de bör ha i en svensk beslutsfattarkontext. Metoderna för att analysera strukturell osäkerhet illustrerar dock tydligt att det ofta finns stora osäkerheter i hälsoekonomiska modeller som inte synliggörs då fokus ofta ligger på parametrar som är definierade i modellen. Mer sällan diskuteras alternativa modellstrukturer eller parametrar som inte finns definierade i modellen, trots att det påpekats att strukturell osäkerhet kan påverka resultaten i större utsträckning än parameterosäkerhet (17). Ett rimligt minimikrav kan vara att alternativa modellstrukturer åtminstone diskuteras och att vald struktur tydligt rättfärdigas.

8 Diskussion

Varje hälsoekonomisk utvärdering är behäftad med osäkerhet vad gäller behandlingens konsekvenser för kostnader såväl som hälsoeffekter (osäkerhet i resultat). Varje beslut som fattas om införande av en intervention utifrån hälsoekonomiska resultat är också behäftad med beslutsosäkerhet huruvida införandet ökar hälsan i hela sjukvårdssystemet. I den här rapporten har vi beskrivit olika typer av osäkerhet utifrån den kategorisering som ofta används i internationell litteratur samt vanliga källor till osäkerhet. Genomgången skall ge en relativt heltäckande bild av fenomenet osäkerhet i samband med hälsoekonomiska utvärderingar. De tekniska detaljerna har i stor utsträckning utelämnats men resultat och illustrationer från den enkla exempelmodellen har förhoppningsvis bidragit till att tydliggöra innebörden av olika begrepp och analysmetoder.

Osäkerhet i resultatet i en hälsoekonomisk utvärdering beror ofta på att det finns osäkerheter kopplat till sjukdomens naturalförlopp, den relativa behandlingseffekten av interventionen, livskvalitetsvikter vid olika stadier av sjukdomen, vilka kostnader som påverkas och enhetskostnaderna för olika typer av resursförbrukning. I rapporten har ett särskilt fokus lagts på osäkerheten i den relative behandlingseffekten av en intervention, då denna ofta är en central källa till osäkerhet i närmast varje hälsoekonomisk utvärdering. För hälsoekonomiska utvärderingar av nya läkemedel har i vissa aspekter en allt större osäkerhet kommit att accepteras av regulatoriska myndigheter för att öka sannolikheten att patienter kan få snabbare tillgång till potentiellt värdefulla behandlingar - både EMA och FDA har utvecklat användandet av "snabbspår" (41). Detta har inneburit att hälsoekonomiska modeller i ökad utsträckning har fått förlita sig på data om den kliniska behandlingseffekten baserat på studier utan kontrollgrupp (enarmade) och studier där effekten utvärderas utifrån intermediära utfallsmått (surrogatmått). Att många kliniska prövningar också har en kort uppföljningstid i relation till vad som krävs för en hälsoekonomisk modell innebär också betydande osäkerheter i hur en behandlingseffekt ska extrapoleras i ett mycket längre tidsperspektiv. Ställda inför dessa faktum så kan det ses som allt viktigare att osäkerhetsanalyserna får en framträdande roll i de hälsoekonomiska utvärderingarna och beslutsunderlagen.

Hur bör en hälsoekonomisk modell valideras?

Det finns många olika metoder för att validera och kvalitetsgranska en hälsoekonomisk modell. I rapporten har vi beskrivit att det är centralt att resultaten visas för modellens Markov trace, som visar hur stor andel av patienter som finns i de olika hälsotillstånden vid varje tidpunkt. Detta gör det bland annat möjligt att kvalitativt undersöka rimligheten med när i tid hälften av patienterna har modellerats till att avlida (medianöverlevnad) med vad som är känt från klinisk verklighet. Modellens Markov trace bör alltid visas i antingen figur- eller tabellformat och även med summering av viktiga huvudresultat som modellerad medianöverlevnad och mortalitetsrisker vid olika tidpunkter. Viktiga validitetstester av en modell görs också via osäkerhetsanalyserna som diskuteras nedan.

Vad bör inkluderas i en osäkerhetsanalys?

En osäkerhetsanalys av en hälsoekonomisk modell bör som grundregel innehålla deterministisk såväl som probabilistisk känslighetsanalys.

Deterministisk känslighetsanalys innebär ofta envägs känslighetsanalyser som visar hur ICER/INHB förändras när ett enskilt parametervärde förändras. Delar av sådan känslighetsanalys innebär också viktiga validitetstester av modellen, och då framför allt en tabell som visar inkrementella kostnader, hälsoeffekter och ICER vid olika antaganden om den relativa behandlingseffekten. Om den relativa behandlingseffekten uttrycks som en hazardkvot bör exempelvis en sådan tabell förstås alltid visa identiska hälsoeffekter när hazardkvoten sätts till 1 (dvs ingen skillnad i progression eller mortalitet mellan

behandling och kontroll). Men en sådan envägs känslighetsanalys (se Tabell 9 i denna rapport) är viktig för osäkerhetsanalys likaså, då det ofta råder stor osäkerhet speciellt för den relativa behandlingseffektens storlek. Att då tydligt visa hur ICER/INHB varierar med hela spannet av möjliga hazardkvoter är viktigt för att förstå osäkerhet i resultaten från utvärderingen. Den kan också fungera som en typ av tröskelvärdesanalys, då den kan visa vid vilken storlek på en behandlingseffekt en ICER överskrider det av beslutsfattare acceptabla värdet.

Att genomföra upprepade envägs känslighetsanalyser av olika variabler i en modell innebär dock också att delar av osäkerheten göms - det är förstas aldrig så att det endast existerar osäkerhet i en variabel i taget, inte sällan finns det också korrelation mellan variablerna. Vad gäller behandlingseffekten visas i rapporten hur en tvåvägs känslighetsanalys kan visa hur ICER beror både på behandlingseffektens storlek såväl som duration (Figurer 10 och 13). Inte minst visar exemplen i rapporten att det tydligt måste framgå i rapporteringen av modeller vilka antaganden som gjorts med avseende på behandlingseffekt och hur dessa antaganden påverkar modellens resultat.

Probabilistisk känslighetsanalys, där ett flertal av modellens variabler (möjligtvis alla) slumpmässigt dras från en statistisk fördelning och utifrån varje dragning beräknas en ny ICER/INHB, ger som regel en mer rimlig representation av osäkerheten än deterministiska envägs känslighetsanalyser. En fördel med den probabilistiska känslighetsanalysen är också att den kan användas för att ta fram pedagogiska summeringsmått på osäkerheten, såsom exempelvis hur stor sannolikheten är att ICER är under olika tröskelvärden. I analysen i rapporten (Figurer 14 och 15) visas exempelvis att sannolikheten att behandlingen är kostnadseffektiv vid ett tröskelvärde på 500 000 kronor är 55 procent - vilket således tydligt belyser att det finns en betydande osäkerhet (vid införande så är sannolikheten alltså 45 procent att behandlingen leder till försämrad hälsa med negativ NHB). Svårigheter med att genomgående inkludera probabilistisk känslighetsanalys i osäkerhetsanalys är att det ställer krav på att definiera både statistiska fördelningar såväl som variationen runt medelvärdet med varje variabel (standardfel och eventuell skevhet). Men det finns idag en bred konsensus om rimliga statistiska fördelningar för olika typer av variabler i en hälsoekonomisk modell, och antaganden om spridning krävs även för de deterministiska envägs känslighetsanalyserna, så detta är inget unikt för den probabilistiska känslighetsanalysen. Vår bedömning är att probabilistisk känslighetsanalys bör användas i större utsträckning än vad som idag är fallet i de hälsoekonomiska utvärderingar som ligger till grund för beslut. En sådan ansats innebär också att det för alla relevanta parameter i modellen görs en explicit bedömning av vilken kvalitet och kvantitet av evidens som ligger till grund för skattningen av parametervärdet. I de fall där det inte finns särskilt mycket information om en parameter bör en konservativ hållning intas där en bred statistisk fördelning indikerar att parametern kan anta värden över ett brett intervall. En ansats där en statistisk fördelning inte definieras på grund av att det saknas tillräckligt med information kan således inte rekommenderas.

Hur bör beslutsosäkerhet kvantifieras?

Rekommendationen ovan att i större utsträckning än idag använda probabilistisk känslighetsanalys öppnar också för utökad formalisering av att kvantifiera beslutsosäkerhet eftersom metoden bygger på simuleringarna från den probabilistiska analysen. I rapporten illustreras metoden för att beräkna det förväntade värdet av perfekt information, en ansats för att kvantifiera kostnaden för osäkerhet förknippad med ett beslutsproblem, samt hur dessa resultat kan presenteras (Figurer 18 och 19). Om en probabilistisk känslighetsanalys genomförs är steget till att beräkna EVPI för populationen inte särskilt långt och bör rimligtvis inkluderas i en redovisning av modellens resultat. I ett beslutsfattarperspektiv är dock beräkningarna av EVPI av begränsat värde även om de ger en första indikation på om det kan vara kostnadseffektivt att genomföra ytterligare studier för att inhämta mer information. Metodens styrka ligger snarare i att kunna visa vilka specifika parametrar i modellen som bidrar med

mest beslutsosäkerhet (EVPPI) och att sedan använda den informationen för att analysera vilka forskningsstudier som är optimala att genomföra utifrån beslutsosäkerheten. Detta innebär att metodens komplexitet ökar samtidigt som metodens relevans ökar och det är svårt att idag ge en tydlig rekommendation med avseende på i vilken utsträckning metoderna bör redovisas för, och användas av beslutsfattare. Många tekniska utmaningar med själva analyserna kan övervinnas och det finns i stor utsträckning programmeringskod och bra introduktionsartiklar, inte minst från ISPOR task force. Det finns också utmaningar på ett konceptuellt plan, till exempel är medel för forskning och medel som används direkt till hälso- och sjukvård inte direkt överförbara vilket gör att valet mellan att använda resurser till forskning för att inhämta mer information eller direkt till hälso- och sjukvård kan uppfattas som artificiellt och att de detaljerade analyserna därmed kan bli svåra att tolka i en beslutscontext.

Samtidigt finns det många styrkor med att strukturerat analysera och belysa kostnader för osäkerhet och kostnader för att genomföra ytterligare studier för att minska osäkerhet. Inte minst då beslutsfattare ofta möter frågeställningar där beslut skall fattas om en ny behandling bör införas givet befintlig information om kostnad per QALY samt hur stor beslutsosäkerheten förknippad med ett sådant beslut är. Vi har visat i rapporten hur värde-av-information analys kan avslöja centrala aspekter som kan vara viktiga att beakta när metoder för att hantera osäkerhet såsom betalningsmodeller diskuteras. Det är inte bara osäkerheten, eller precisionen, i skattningen av ICER som spelar roll för beslutsosäkerheten; konsekvenserna av att fatta fel beslut, sjukdomens prevalens och incidens, om ett beslut inte är reversibelt samt patienternas sjukdomstillstånd är några exempel på viktiga aspekter som en beslutsfattare behöver beakta och där värde-av-information analys kan ge god vägledning. Exempelvis kan kostnaderna för att vänta på mer information vara mycket höga om patienten är akut sjuk eller har en sjukdom som progredierar. Incitamenten, och även möjligheten, att genomföra ytterligare studier kan också påverkas av ett beslut att implementera en behandling eftersom en studiedesign som innebär att patienter randomiseras till en kontrollgrupp då inte längre kan anses försvarbar utifrån etiska överväganden.

Från beskrivning och kvantifiering av osäkerhet till utformning av policy

Huvudsyftet med rapporten har varit att beskriva olika typer av osäkerhet i modellbaserade kostnads-effektivitetsanalyser för att tydliggöra innebörden av olika begrepp och analysmetoder. Mot bakgrund av en generell svensk beslutscontext som kanske bäst karaktäriseras av TLVs subventionsbeslut ges vissa metodologiska rekommendationer som vi uppfattar som minimikrav för att en diskussion om policy för att hantera osäkerheter skall bli meningsfull. Innehållet i rapporten skall därmed ses som en utgångspunkt för fortsatta analyser och diskussioner om hur osäkerhet kan och bör hanteras. Mynigheternas praktiska möjligheter att genomföra och granska analyser som uppfyller de minimikrav som stipuleras i rapporten, samt vilket utrymme det finns inom ramen för befintlig lagstiftning att införa olika typer av betalningsmodeller som kan hantera de osäkerheter som beskrivs i rapporten har inte beaktats här. En sådan analys och diskussion återfinns i den rapport som TLV har tagit fram inom ramen för regeringsuppdraget (5). Förhoppningen är att denna rapport tillsammans med TLVs rapport ska stimulera till fortsatt diskussion om potentiella lösningar för att hantera utmaningar inte bara med precisionsmedicin och ATMP, utan även med beslutsfattande under osäkerhet generellt inom hälso- och sjukvården.

Vår slutsats är att alla potentiella lösningar, såsom riskdelningsavtal eller olika former av betalningsmodeller, måste ta sin utgångspunkt i att alla fundamentala osäkerheter förknippade med en hälsoekonomisk utvärderingsmodell är korrekt och tydligt beskrivna och analyserade. Enbart om så är fallet går det att utvärdera vilka osäkerheter som olika policyförslag eventuellt kan hantera och i vilken utsträckning de förväntas göra det.

9 Referenser

1. TLV. Ändring i Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets allmänna råd (TLVAR 2003:2) om ekonomiska utvärderingar. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket; 2017. TLVAR 2017:1.
2. Henriksson M, Gruneau L. Hälsoekonomiska utvärderingsaspekter av precisionsmedicin och ATMP. Centrum för utvärdering av medicinsk teknologi; 2021. CMT Rapport 2021:1.
3. Claxton K, Sculpher M, Drummond M. A rational framework for decision making by the National Institute for Clinical Excellence (NICE). *The Lancet*. 2002;360(9334):711–5.
4. TLV. Hur ska vi utvärdera och hur ska vi betala? Hälsoekonomiska bedömningar och betalningsmodeller för precisionsmedicin och ATMP. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket; 2021. Dnr 1761/2020.
5. TLV. Beräkning och betalning- fortsatt utredning om utvärderingsmetoder och betalningsmodeller för nya läkemedel som ATMP och precisionsmedicin. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket; 2022. Dnr 01868/2021.
6. SFS 2002:160. Läkemedelsförmåner. Socialdepartementet; https://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/dokument/svensk-forfattningssamling/lag-2002160-om-lakemedelsformanermm_sfs-2002-160
7. TLV. Underlag för beslut om subvention - omprövning: Cerezyme (Imiglukeras) och Vpriv (Velaglukeras alfa). Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket; 2016. Dnr 1961/2015.
8. TLV. Ny tillämpning av etiska plattformen. Tandvårds- och Läkemedelsförmånsverket. 12 maj 2020; <https://www.tlv.se/lakemedel/halsoekonomi/ny-tillampning-av-etiska-plattformen.html>
9. TLV. Underlag för beslut om subvention - Nyansökan: Ontozry (Cenobamat). Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket; 2021. Dnr 1105/2021.
10. Briggs AH, Claxton K, Sculpher M. *Decision Modelling for Health Economic Evaluation*. Oxford University Press; 2006.
11. Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. Oxford University Press; 2015.
12. Svensson M. *Hälsoekonomisk Utvärdering*. Studentlitteratur; 2019.
13. Henriksson M, Siverskog J, Johannesen K, Eriksson T. Tröskelvärden och kostnadseffektivitet: innebörd och implikationer för ekonomiska utvärderingar och beslutsfattande i hälso- och sjukvården. CMT Rapport 2018:3.
14. Eddy DM, Hollingworth W, Caro JJ, Tsevat J, McDonald KM, Wong JB. Model Transparency and Validation: A Report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force–7. *Med Decis Making*. 2012;32(5):733–43.
15. Sculpher M, Fenwick E, Claxton K. Assessing Quality in Decision Analytic Cost-Effectiveness Models: A Suggested Framework and Example of Application. *PharmacoEconomics*. 2000;17(5):461–77.

16. Caro JJ, Briggs AH, Siebert U, Kuntz KM. Modeling Good Research Practices—Overview: A Report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force—1. *Med Decis Making*. 2012;32(5):667–77.
17. Briggs AH, Weinstein MC, Fenwick EAL, Karnon J, Sculpher MJ, Paltiel AD. Model Parameter Estimation and Uncertainty Analysis: A Report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force Working Group—6. *Med Decis Making*. 2012;32(5):722–32.
18. Neumann PJ, Ganiats TG, Russell LB, Sanders GD, Siegel JE. *Cost-Effectiveness in Health and Medicine*. 2:a uppl. New York: Oxford University Press; 2016.
19. Bojke L, Claxton K, Sculpher M, Palmer S. Characterizing Structural Uncertainty in Decision Analytic Models: A Review and Application of Methods. *Value in Health*. 2009;12(5):739–49.
20. Schnog JJB, Samson MJ, Gans ROB, Duits AJ. An urgent call to raise the bar in oncology. *Br J Cancer*. 2021;125(11):1477–85.
21. Gruneau L, Ekstedt M, Kechagias S, Henriksson M. Disease Progression Modeling for Economic Evaluation in Nonalcoholic Fatty Liver Disease-A Systematic Review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021; DOI: 10.1016/j.cgh.2021.10.040.
22. Tew M, Willis M, Asseburg C, Bennett H, Brennan A, Feenstra T, m.fl. Exploring Structural Uncertainty and Impact of Health State Utility Values on Lifetime Outcomes in Diabetes Economic Simulation Models: Findings from the Ninth Mount Hood Diabetes Quality-of-Life Challenge: Medical Decision Making. 2021; DOI: 10.1177/0272989X211065479.
23. Nikolic E, Janzon M, Hauch O, Wallentin L, Henriksson M, PLATO Health Economic Substudy Group. Cost-effectiveness of treating acute coronary syndrome patients with ticagrelor for 12 months: results from the PLATO study. *Eur Heart J*. 2013;34(3):220–8.
24. Hager J, Henriksson M, Carlsson P, Länne T, Lundgren F. Revisiting the cost-effectiveness of screening 65-year-old men for abdominal aortic aneurysm based on data from an implemented screening programme. *Int Angiol*. 2017;36(6):517–25.
25. Claxton K. The irrelevance of inference: a decision-making approach to the stochastic evaluation of health care technologies. *Journal of Health Economics*. 1999;18(3):341–64.
26. Alarid-Escudero F, Krijkamp EM, Enns EA, Yang A, Hunink MGM, Pechlivanoglou P, m.fl. An Introductory Tutorial on Cohort State-Transition Models in R Using a Cost-Effectiveness Analysis Example. 2022; DOI: 10.48550/arXiv.2001.07824.
27. Krijkamp EM, Alarid-Escudero F, Enns EA, Pechlivanoglou P, Hunink MGM, Yang A, m.fl. A Multidimensional Array Representation of State-Transition Model Dynamics: Medical Decision Making. 2020;40(2):242-248.
28. Svensson M. Höga kostnader och låg patientnytta – att värdera insatser i hälso- och sjukvård. SNS forskningsrapport; 2022.
29. TLV. Underlag för beslut om subvention - Nyansökan: Zykadia (Ceritinib). Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket; 2015. Dnr 2250/2015.

30. Shaw AT, Kim TM, Crinò L, Gridelli C, Kiura K, Liu G, m.fl. Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(7):874–86.
31. Van Spall HGC, Toren A, Kiss A, Fowler RA. Eligibility criteria of randomized controlled trials published in high-impact general medical journals: a systematic sampling review. *JAMA.* 2007;297(11):1233–40.
32. TLV. Underlag för beslut om subvention - Nyansökan: Kaftrio (Elexakaftor/Teza-kaftor/Ivakaftor) i kombinationsregim med Kalydeco (Ivakaftor). 2021. Dnr 1491/2021.
33. Rothery C, Strong M, Koffijberg H (Erik), Basu A, Ghabri S, Knies S, m.fl. Value of Information Analytical Methods: Report 2 of the ISPOR Value of Information Analysis Emerging Good Practices Task Force. *Value in Health.* 2020;23(3):277–86.
34. Wilson ECF. A Practical Guide to Value of Information Analysis. *Pharmacoeconomics.* 2015;33(2):105–21.
35. Oakley JE, Brennan A, Tappenden P, Chilcott J. Simulation sample sizes for Monte Carlo partial EVPI calculations. *Journal of Health Economics.* 2010;29(3):468–77.
36. Ades AE, Lu G, Claxton K. Expected Value of Sample Information Calculations in Medical Decision Modeling. *Med Decis Making.* 2004;24(2):207–27.
37. Eckermann S, Willan AR. Time and Expected Value of Sample Information Wait for No Patient. *Value in Health.* 2008;11(3):522–6.
38. Griffin SC, Claxton KP, Palmer SJ, Sculpher MJ. Dangerous omissions: the consequences of ignoring decision uncertainty. *Health Economics.* 2011;20(2):212–24.
39. Haji Ali Afzali H, Karnon J. Exploring Structural Uncertainty in Model-Based Economic Evaluations. *Pharmacoeconomics.* 2015;33(5):435–43.
40. Jackson CH, Bojke L, Thompson SG, Claxton K, Sharples LD. A Framework for Addressing Structural Uncertainty in Decision Models. *Med Decis Making.* 2011;31(4):662–74.
41. Kaltenboeck A, Mehlman A, Pearson SD. Strengthening the accelerated approval pathway: An analysis of potential policy reforms and their impact on uncertainty, access, innovation, and costs. Institute for Clinical and Economic Review (ICER); 2021.

Rapporter från Centrum för utvärdering av medicinsk teknologi (CMT)

CMT är en tvärvetenskaplig forskningsenhet som ingår i Institutionen för medicin och hälsa (IMH) vid Linköpings universitet. CMT bedriver kunskaps- och metodutveckling samt genomför utvärdering av medicinsk teknologi och hälso- och sjukvård.

Besök och kontakta oss gärna

Web: www.liu.se/cmt

Twitter: @cmt_liu

Adress: CMT, Institutionen för medicin och hälsa, Linköpings universitet, 585 83, Linköping

Besöksadress: Byggnad 511-001, ingång 76, plan 13, Campus US, Linköping