

Anvendelse af forløbsdata i sundhedsøkonomiske analyser

Version 1

Indledning

I denne vejledning specificeres hvordan **parametrisering og fremskrivning af forløbsdata** skal udføres i sundhedsøkonomiske analyser, som indsendes til Medicinrådet i forbindelse med ansøgning om anbefaling som mulig standardbehandling. Dette gælder uanset om data er genereret ud fra direkte eller indirekte sammenligninger.

Med **forløbsdata** menes alle data, hvor tid til hændelse (time-to-event) er endepunktet. Som eksempler kan nævnes tid til progression ved kræftsygdom, som er progressionsfri overlevelse (PFS), og tid til død som er samlet overlevelse (OS). Tid til andre sygdomsrelaterede hændelser er også forløbsdata. Det er typisk tidspunktet for randomisering, som er startpunktet for forløbsanalyserne.

Ved tilstedeværelse af censurering i det kliniske datagrundlag, anvender sundhedsøkonomiske analyser ofte en form for **parametrisering** med fremskrivning af de kliniske forløbsdata, udover den reelle tid studiet forløber.

Parametrisk analyse af data fra kliniske studier

Ligesom i andre sundhedsøkonomiske analyser ønskes det i den sundhedsøkonomiske del af ansøgningen beskrevet, hvordan den aktuelle problemstilling ser ud i fremtiden. Dette indebærer, at man ekstrapolerer forløbsdataene udover den reelle forsøgstid. Til ekstrapolering i sådanne analyser anvendes der derfor ofte en type parametrisk funktion. Parametriske funktioner er baseret på en antagelse om, at en underliggende risiko for en given hændelse (baseline risk) følger en givet fordeling, i modsætning til ikke-parametriske (fx Kaplan-Meier) og semi-parametriske (fx Cox model) funktioner. Forskellige parametriske funktioner kan give meget forskellige estimater.

Valget af den passende parametriske funktion træffes ud fra statistiske analyser af matematisk tilpasning, samt kliniske kriterier relateret til kendskabet til hvordan risikoen for hændelser forventes at udvikle sig, for den aktuelle sygdom/tilstand og for det relevante endepunkt. For eksempel vil nogle sygdomme indledningsvis have en høj risiko for en hændelse hvorefter risikoen aftager (bifasisk). Andre sygdomme vil have en risiko for en hændelse, der enten aftager eller øges monotont.

Som udgangspunkt skal parametrisering være baseret på data fra relevante kliniske studier, og således belyse den direkte effekt af den behandling, som vurderes i analysen.

Visuelle vurderinger og statistiske test skal udføres systematisk for at kunne vælge den korrekte og mest passende parametriske funktion.

To kriterier skal være opfyldt, for at en parametrisk funktion er tilstrækkeligt tilpasset:

1. Funktionen skal være tilpasset acceptabelt til de observerede effektdata fra studiet.
2. Den ekstrapolerede del skal være klinisk og biologisk plausibel.

Ud fra de to ovenstående kriterier skal valget af funktion nøje begrundes samt redegøres for. Funktioner som ikke formår at opfylde ovenstående kriterier, er sandsynligvis ikke passende at anvende.

Hvordan vurderes om den parametriske funktion er tilpasset tilstrækkeligt til de observerede studiedata?

Et kritisk mål med den parametriske funktion er, at den er tilstrækkeligt tilpasset de kliniske studiedata (ofte Kaplan-Meier data). Samtlige punkter i den nedenstående liste *skal*, som minimum, gennemføres for at kunne dokumentere tilstrækkelig tilpasning af studiets observerede data:

- Log-kumulativ hazard plot for de forskellige parametriske funktioner skal foretages, som guide til valg af parametriske funktion og valg mellem proportionel hazard model (PH) eller accelerated failure time model (AFT).
- Statistiske tests og grafiske præsentationer af proportionel hazard (PH), hvis sådan en model er valgt. Eksempler herpå, er log-kumulativ hazard plot og plot baseret på Schoenfeld-residualer. Hvis andre grafiske metoder er bedre egnet, skal disse dog anvendes.
- I tilfælde af at hverken PH eller AFT ser passende ud, må andre mere fleksible funktioner vurderes. Eksempler på fleksible funktioner er Royston-Palmer modeller, piecewise funktion og spline-tilpassede modeller.
- Tests som Akaike's Information Criteria (AIC), Bayesian Information Criteria (BIC) og andre tests for de valgte funktioner, som vurderes relevante, baseret på ovenstående kriterier, skal udføres.
- Grafisk præsentation af forløbskurver, hvor både Kaplan-Meier (KM) data og den parametriske fordeling vises i samme figur.
- I visse tilfælde er det passende med KM kurver for den første del af studieperioden, og herefter vise fremskrivningen med en parametriske kurve, udover dette punkt kaldet transition point. Transition point vurderes i det enkelte tilfælde. Tidspunktet for påsætningen af den parametriske hale skal som minimum inkludere 50% af populationen i hver behandlingsarm, dvs. skal minimum 50% stadig være "at risk".

Hvordan vurderes om den ekstrapolerede del er klinisk og biologisk plausibel?

Den ekstrapolerede del af overlevelseskurven skal dokumenteres og begrundes, både klinisk og biologisk for den aktuelle patientgruppe. For at vurdere antagelserne i ekstrapoleringen kan eksternt data anvendes. Eksterne data kan omfatte data fra andre studier med lignende patientpopulationer, eller registerdata på nationalt/internationalt niveau med langtidsopfølgning for relevante patientpopulationer. Patientpopulationen skal være sammenlignelig i henhold til patientkarakteristika, tidligere behandling og behandlingslinje.

Eksterne data kan dog kun betragtes som indikative. Brug af eksterne data kræver en grundig diskussion, af hvorvidt eventuelle uligheder i langtidsoverlevelse mellem fremskrevet overlevelseskurve og ekstern datakilde skyldes:

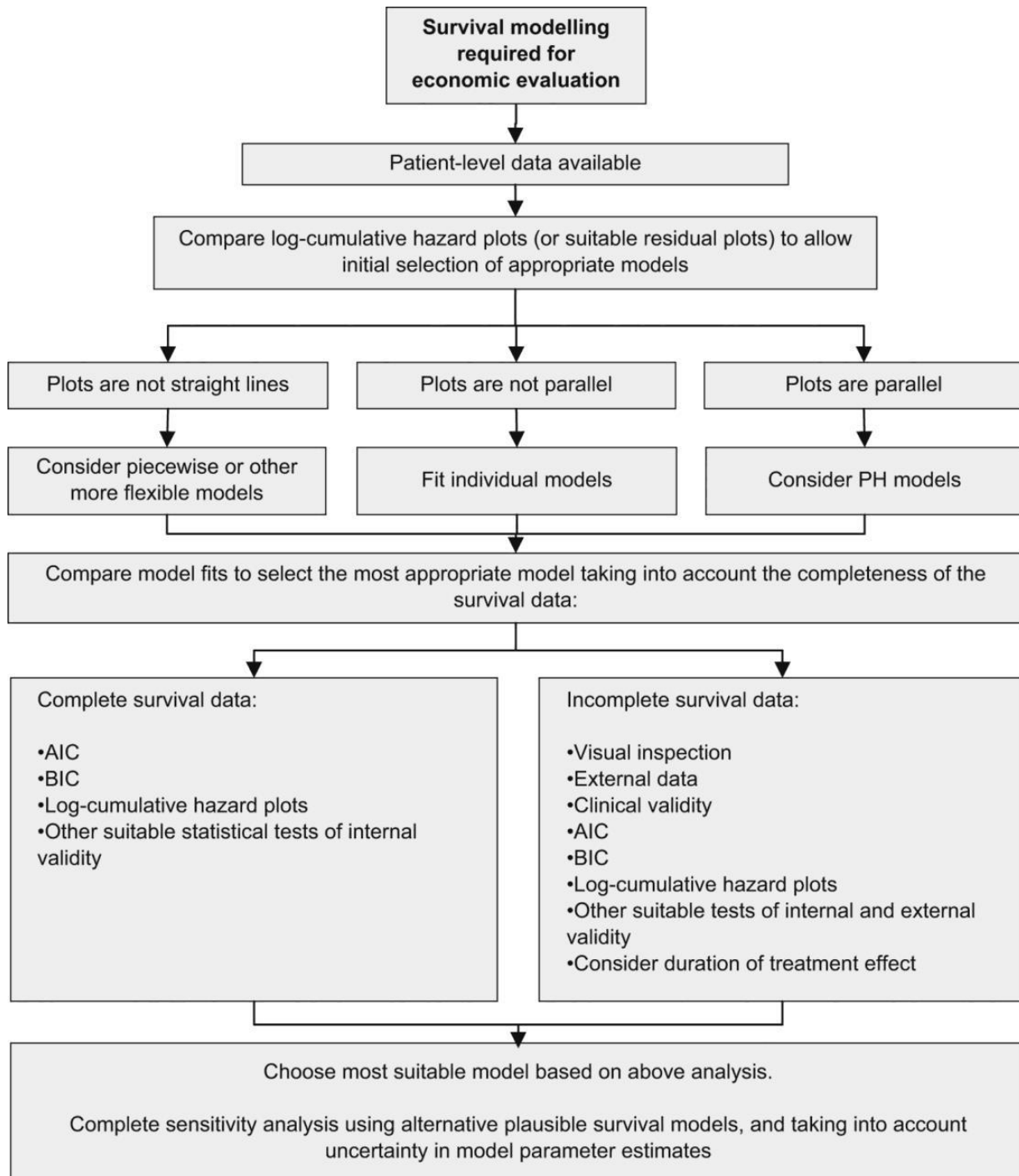
- Svagheder i valgt parametriske funktion
- Begrænsninger i den eksterne datakilde

Eksterne data vil typisk kun være tilgængelige for komparator-armen, og vil derfor være mest nyttige i vurderingen af fremskrivningens plausibilitet for komparator. Klinisk valide antagelser om behandlingseffektens varighed vil derfor være nødvendige ved ekstrapolering af interventionens effekt. Antagelserne kan være i form af kliniske ekspertudtagelser, vurdering af virkningsmekanisme og biologisk plausibilitet. Antagelser skal testes i scenarieanalyser. Når plausibiliteten vurderes, vil betydningen af disse antagelser afhænge af den aktuelle problemstilling samt variere fra sag til sag.

Algoritme og implementering i den sundhedsøkonomiske model

Nedenstående figur viser en algoritme for valg af parametrisk model i forløbsanalyser. Denne algoritme kan hjælpe med at sikre sig at gøre de nødvendige overvejelser.

Figur 1: Algoritme for selektion af parametrisk model. Fra Latimer 2013 (1)



(1) Latimer NR. Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials—extrapolation with patient-level data: inconsistencies, limitations, and a practical guide. *Medical Decision Making*. 2013;33(6):743-54.