

# FHIs svar på kommentarer fra Roche, Oslo Economics (ISK) og LMI

Bestillerforum RHF

21.10.2019

# Effekt og statistikk

## Reproduserbarhet - metodedetaljer

### Kritikk:

1. Ikke publisert likninger som beskriver modellen
2. Ikke gitt ut R-kode for statistikken
  - a) Kan ikke replisere resultatene FHI har brukt

### Svar:

1. Ville at rapporten skulle være lettere å lese og forstå, jf. kritikk fra forrige rapport (2016)
2. Dette er noe som diskuteres med ledelsen, jurister, SLV, sykehusinnkjøp, osv, da dette kan få konsekvenser for staten
  - a) Jo, resultatene kan repliseres, men de kan ikke *reproduseres* uten R-koden

# Effekt og statistikk

Spelman et al

Kritikk:

1. Propensity score matching (PSM) forsvinner når kontrollgruppen (IFN+GA) i Spelman et al splittes opp til to grupper (IFN og GA)

Svar:

1. Ja, dette er et godt poeng som vi ikke hadde tenkt på, men:
  - a) PSM garanterer ikke for at det ikke er viktige forskjeller mellom studiearmene
  - b) GRADE: vår  *vurdering*  var å ha «lav» og «veldig lav» tillit (laveste mulige nivå) til utfallene hvor disse tallene inngår
  - c) Alternativet ville vært å ekskludere studien, noe vi mente var uhensiktsmessig

# Effekt og statistikk

## Statistisk metode

Kritikk:

1. Flere av punktene dreier seg som kritikk av vår statistiske metode, særlig bruken av «arm based» metode

Svar:

- a) Det aller meste kan forsvares ved at vi i tillegg til «arm based» metode, også har brukt to separate «contrast based» metoder
- b) Ettersom disse andre to metodene gir veldig like resultater ser det ut til at den eksakte modellen som brukes ikke er så viktig
- c) I tillegg: to studier (McCool et al og Saddiqui et al) har også brukt andre metoder og gir likevel liknende resultater som våre

# Effekt og statistikk

## Frakoblede nettverk

Kritikk:

1. Bruk av frakoblet nettverk i rapporten: dette krever sterke antakelser som ikke kan testes

Svar:

- a) Ja, dette er et godt poeng som vi var klar over
- b) Vi inkluderte et frakoblet nettverk i rapporten fordi vi da kunne besvare forskningsspørsmålet som bestillingen krevde

# Helseøkonomi: oversikt over store innvendinger

## **Major (kan påvirke resultat og konklusjon):**

1. Feil EDSS progresjon
2. Kostnader i EDSS tilstander
3. Effekt av legemidler på ulike nivåer av EDSS
4. Behandlingsvarighet
5. Bivirkninger

# 1. Påstand: feil EDSS progresjon

Feil EDSS progresjon, ikke validert mot publiserte kilder

- Hvordan kan vi sjekke om OE/Roche har rett?
- Alternativer:
  - Finnes det bedre kilder til input data (epidemiologi)? **Svar:** Trolig nei (har bedt om dokumentasjon fra OE/Roche)
  - Hvis OE/Roche har rett vil vi ha mye lavere antall gode leveår (QALY) enn andre publiserte analyser. **Svar:** Det har vi ikke.

# FHIs estimer vs publiserte helseøkonomiske studier

Study	Year	QALY alemtuz	QALY cladribin	QALY ocrelizumab	QALY natalizumab	Link fulltext
FHI	2019	8,274	7,91	8,29	8,1533	
Yang	2017			6,826		<a href="https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/13696998.2017.1355310?needAccess=true">https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/13696998.2017.1355310?needAccess=true</a>
Frasco	2017			11,29		<a href="https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13696998.2017.1357564">https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13696998.2017.1357564</a>
Zimmermann	2018	10,9		9,64	8,93	<a href="https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs40263-018-0566-9">https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs40263-018-0566-9</a>
Michels	2019	9,219	9,318			<a href="https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs40258-019-00500-8">https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs40258-019-00500-8</a>
Chikrov	2019	8,977		8,4781	8,4557	<a href="https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S109830151836145X?via%3Dihub">https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S109830151836145X?via%3Dihub</a>
Walter	2019	4,88			4,468	<a href="https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/13696998.2018.1556668?needAccess=true">https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/13696998.2018.1556668?needAccess=true</a>
Taheri	2019	7,07			7,0789	<a href="https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13696998.2018.1543189">https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13696998.2018.1543189</a>
Poveda	2019		10,39			<a href="https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14737167.2019.1635014">https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14737167.2019.1635014</a>
Furneri	2019				11,39	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6599237/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6599237/</a>
Rezaee	2019				7,37	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30561242">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30561242</a>
Hettle	2018	8,482	9,45		7,739	<a href="https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13696998.2018.1461630">https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13696998.2018.1461630</a>
Average published		8,255	9,7193	9,05853	7,90781	



- Fra OE/Roches rapport:

- Modellen beregner at etter 20 års sykdom kan 20% av pasientene sitte oppe noen timer daglig mens de ellers er sengeliggende (EDSS-8), 12% er helt sengeliggende (EDSS-9) mens 7% er døde (EDSS-10). Dette betyr et langt mer alvorlig sykdomsforløp enn hva norske og utenlandske studier tyder på eller hva norske klinikere synes er rimelig.

- Tallene kommer fra OEs modell, ikke fra FHIs modell. Disse stemmer ikke overens.

## 2. Påstand: feil kostnad i EDSS tilstander

Har OE/Roche rett?

- Ja, vi er enige med OE/Roche
- Dette er korrigert i notat innsendt til Nye Metoder 04.10.2019

### 3. Påstand: FHI antar samme effekt av legemidler i alle EDSS tilstander

Har OE/Roche rett?

- Nei
- Vi antar, basert på tilbakemeldinger fra klinikerne, at pasienter i EDSS 6 eller høyere ikke har effekt av behandling
- Denne antagelsen er testet med sensitivitetsanalyse i vår 2016 rapport

## 4. Påstand: feil behandlingsvarighet

- FHI er enige i at MS-pasienter i virkeligheten vil bytte behandling
- Når vi antar at pasienter blir på en behandling, så representerer dette en forenkling av virkeligheten.
- Våre klinikere har vurdert dette til å være en akseptabel forenkling
- Den samme forenklingen er gjort i andre publiserte studier og i hurtigmetodevurderinger

## 5. Bivirkninger – innspill fra LMI

- Fordi alvorlige bivirkninger inntreffer så sjelden, så har de liten påvirkning på gjennomsnittlig QALY og kostnader
- F.eks. hadde inklusjon av PML (progressiv multifokal leukoencefalopati) ved natalizumab nesten ingen effekt på estimert ICER i rapporten fra 2016
- FHI vurderer eksklusjon av bivirkninger som en akseptabel forenkling i helseøkonomisk analyse av gjennomsnittspasienten