

Medicinrådet
Dampfærgevej 27-29, 3. sal.
2100 København Ø

Sendt per e-mail til: medicinraadet@medicinraadet.dk

31. januar 2018

Lifs høringssvar til ændringer i Medicinrådets metoder

Lif takker for muligheden for at afgive bemærkninger til de foreslåede justeringer i Medicinrådets metodehåndbog for vurdering af nye lægemidler med hensyn til processen for litteratursøgning i og forhold til kategoriseringen af den kliniske merværdi.

Samtidig finder vi dog den meget korte høringsperiode utilfredsstillende set i lyset af de meget komplicerede forslag til tekniske ændringer i metodehåndbøgerne. Ændringer som efter Lifs overbevisning vil medføre en mere restriktiv adgang for nye lægemidler på det danske marked. På grund af de avancerede tekniske problemstillinger vil Lifs detaljerede bemærkninger fremgå af bilagsmaterialet.

Samtidig savner vi en præcisering af de problemer, som de foreslåede ændringer skal løse. Hertil kommer, at der efter Lifs opfattelse er andre og flere udfordringer ved metoderne for Medicinrådets arbejde, som med fordel kan håndteres ved metodeændringer. For at leve op til Folketingets syv principper for prioritering af lægemidler bør der således være fokus på, hvordan metoderne for vurdering af nye lægemidler og terapiområder kan understøtte en kortere sagsbehandlingstid, en bedre koordinering af vurderingen af nye lægemidler og efterfølgende opdatering af behandlingsvejledningerne og endelig indførelse af en særlig model for vurderingen af lægemidler til små patientgrupper.

Foreslåede ændringer til klassifikation af merværdi

Det er positivt, at Medicinrådets sekretariat ønsker at sikre en mere entydig metode til klassificering af merværdi. Som det fremgår nedenfor, vil de foreslåede metodeændringer dog ikke løse denne udfordring. De foreslåede konfidensintervaller vil i stedet resultere i "forkerte" klassifikationer af merværdi. Derfor bør Medicinrådet have fokus på punktestimaterne for lægemidlernes værdi, hvilket kan sikre den ønskede entydighed.

Lif har herudover forståelse for, at man med de foreslåede kategorier 3 og 4 ønsker at belønne produkter, der (når merværdien er begrænset) har et snævert konfidensinterval. Der er dog to utilsigtede problemer ved de foreslåede metodeændringer:

- Effektmål med samme øvre grænse for konfidensintervallet vil alt andet lige have et lavere (bedre) punkttestimat, hvis der er et bredere konfidensinterval. Dermed vil det overordnet set bedre resultat risikere at blive klassificeret dårligere, fordi et effektmål, hvis nedre konfidensinterval krydser den prædefinerede nedre grænse, nedklassificeres fra kategori 3 til kategori 4.
- Derudover findes der effektmål, for hvilket man selv med samme konfidensinterval, men med bedre (lavere) punkttestimat vil gå fra lille til ukendt merværdi.

De omtalte problemstillinger er illustreret grafisk i vedlagte bilag 2.

Problemet er, at der foreslås en nedre grænseværdi til at beskrive et mindre konfidensinterval, hvilket kan give utilsigtede klassifikationsproblemer. Lif foreslår, at der i stedet defineres lille og ukendt merværdi ud fra samme øvre grænse på konfidensintervallet, men med punkttestimat over og under en given værdi omkring samme niveau som det nuværende nedre konfidensinterval.

Vi bemærker desuden, at der er sat en øvre grænse for konfidensintervallet på den foreslåede kategori 5, ingen merværdi, hvilket betyder at alt ud over et snævert konfidensinterval vil blive klassificeret som negativ værdi. Ingen merværdi bør efter Lifs opfattelse gælde alle outcomes, hvor konfidensintervallet krydser "1", uden øvre grænser, da negativ merværdi allerede er defineret skarpere. I det nuværende forslag er det muligt at falde mellem kategorierne utilsigtet.

Forslag til ændret søgestrategi

Det fremgår af forslaget til ændring af søgestrategi, at det kan føre til større arbejdspress i Medicinrådets sekretariat. Det rejser en umiddelbar bekymring for, at sagsbehandlingstiderne vil blive endnu længere, end tilfældet er i dag. Hurtig adgang er som bekendt en del af de politisk vedtagne principper for vurderingen af ny sygehusmedicin, og et princip som særligt bør prioriteres.

For at sikre et bedre beslutningsgrundlag, vil Lifs kraftigt opfordre til, at Medicinrådet – på samme måde som man gør i andre lande - gør det muligt at anvende data-on-file i forbindelse med virksomhedernes ansøgninger, da disse data indeholder relevant information for Medicinrådets beslutninger. Det vil understøtte en hurtigere vurderingsproces.

Lif vil samtidig foreslå, at anvendelsen af data-on-file kombineres med en forpligtelse for ansøger til at offentliggøre resultaterne inden for fx 12 måneder efter ansøgning. Det vil gøre det muligt forsat at kunne offentliggøre studieresultaterne i videnskabelige tidsskrifter, hvilket tilsvarende understøtter evidens af høj kvalitet, som Medicinrådet rettelig skal efterspørge. Det vil også sikre en fortsat høj grad af transparens i Medicinrådets evalueringer og samtidigt tage højde for de restriktioner, virksomhederne har i forbindelse med at offentlige data for tidligt, da det fratager virksomhederne muligheden for at offentliggøre studieresultaterne i videnskabelige tidsskrifter.

Endelig vil Lif påpege, at de foreslåede ændringer alt andet lige vil besværliggøre adgangen for nye lægemidler. Det skyldes, at værdiurderingerne som følge af de foreslåede metodikker løbende vil blive nedjusteret. Merværdien vil blive nedgraderet som følge af en indirekte sammenligning og en yderligere nedgradering sker, hvis der skal gennemføres analyser af subgrupper. Resultatet af de foreslåede justeringer giver bredere konfidensintervaller, der vil påvirke værdisætningen yderligere. Herudover konstateres det, at Medicinrådet selvstændigt kan foretage yderligere nedjustering efter, at fagudvalget har foretaget en vurdering.

Lif står gerne til rådighed med yderligere uddybning af kommentarerne til de foreslåede metodeændringer, eller hvis der er spørgsmål til høringssvaret.

Med venlig hilsen
På vegne af Lifs Sygehusudvalg



Henrik Vestergaard
Viceadm. direktør



Jørgen Clausen
Cheføkonom

Bilag:

- 1) Lifs detaljerede bemærkninger til Høringsmateriale 1/2.
- 2) Præsentation vedr. bemærkninger til ændringer af Medicinrådets metoder.



BILAG 1

Lifs detaljerede bemærkninger til Høringsmateriale 1/2: Høring over forslag til ændring af afsnit 3.2 om søgestrategi i Metodehåndbog for Medicinrådets arbejde med at udarbejde fælles regionale vurderinger af nye lægemidlers og nye indikationers kliniske merværdi

1.1 Direkte sammenligninger

Indirekte sammenligninger bør kun være relevante i særlige situationer. Lif er enig i, at de kontrollerede forsøg og særlig head-to-head studier er at foretrække i forhold til vurderingen af nye lægemidler i de situationer, hvor der findes et reelt sammenligningsgrundlag.

Derfor vil Lif også opfordre til, at Medicinrådet i metodebeskrivelsen åbner for, at rådet og sekretariatet udviser den nødvendige fleksibilitet i forhold til valg af komparator, således at også head-to-head studier, hvor komparator ikke er dansk standardbehandling kan anvendes i vurdering af merværdi. Lif ønsker også den samme fleksibilitet i de situationer, hvor Medicinrådet efterspørger nye supplerende analyser, fordi effekt-målet ikke er fuldstændig magen til det, man ønsker.

1.2 Indirekte sammenligninger

Det vil i visse tilfælde være nødvendigt med indirekte sammenligninger, ikke mindst hvis der stilles særlige danske krav til sammenligningsgrundlaget i den kliniske dokumentation, der er gennemført i andre lande.

Lif anmoder i den forbindelse om, at metodebeskrivelsen gør det tydeligt, at Medicinrådet kun anvender indirekte sammenligninger restriktivt. Det skal også bemærkes, at fx metaanalyser kan være meget omkostningstunge og tidskrævene at gennemføre. Det er derfor vigtigt at vurdere, om fx en meget omkostningstung metaanalyse vil bibringe ekstra viden i forhold til fx eksisterende head-to-head studier med en komparator, der ikke er dansk behandlingsstandard. Dertil kommer, at Medicinrådet bør informere virksomhederne om behovet for en indirekte sammenligning på et så tidligt tidspunkt som muligt, idet det vil medføre en betydelig forsinkelse af processerne, hvis der først sker i forbindelse med protokollen.

Søgestrategi

En meget detaljeret angivelse af søgetermer og -strategi og samtidig krav om, at disse skal følges eksakt i SLR (*systematic literature review*) vil kunne føre til en væsentlig forsinkelse af den endelige ansøgning. Typisk vil SLR ligge klar i virksomhederne inden tidspunktet for protokollen. Hvis søgetermer/søgestrategi i protokollen afviger fra den gennemførte SLR, vil det kræve screening på ny, uden at der nødvendigvis fremkommer flere eller andre studier til den indirekte sammenligning, eksempelvis ved ikke-substantielle forskelle i beskrivelse af indikationen, eller hvis SLR'en bruger en bredere definition af indikationen i søgestrengen, og herefter ekskluderer irrelevante studier ved gennemlæsning.

Derudover skal Lif opfordre til, at Medicinrådets sekretariat validerer søgestrengen inden, den fremsendes til virksomhederne.

I forhold til det tidsmæssige i den foreslåede proces ligger EPAR typisk først klar to til fire uger efter markedsføringsgodkendelse, hvilket gør det svært at konsultere den endelige EPAR ved udarbejdelsen af den endelige ansøgning. Det bør derfor være tilladt at tage udgangspunkt i EPAR-udkastet og efterfølgende supplere med den endelige version. Det skal i den forbindelse understreges, at EPAR-udkastet skal betragtes som konfidentielt materiale, der alene henhører til den ansøgende virksomhed. Lif efterlyser i forlængelse heraf, at metodebeskrivelsen for nye lægemidler eller indikationer åbner for, at data omfattet af konfidentialitet kan anvendes i vurderingsprocessen.

Herudover bør det være muligt at anvende data fra produktresuméet, da EMA må betragtes som en peer-reviewer. Der må ligeledes tages udgangspunkt i udkastet til produktresuméet, indtil den endelige version foreligger.

Udvælgelse af litteratur

Upublicerede data

Det anføres i høringsmaterialet, at: *"Upublicerede data kun indgår i vurderingen i de tilfælde, hvor Medicinrådet finder, at de er nødvendige for at sikre en fair sammenligning. Data skal i så fald stamme fra de forsøg, hovedpublikationerne rapporterer fra, og ansøger skal acceptere, at Medicinrådet offentliggør dem i ansøgningseskemaet og i rapporten vedrørende klinisk merværdi. Konferenceabstracts medtages ikke"*.

I modsætning til eksempelvis NICE skitserer Medicinrådet en markant anden tilgang til anvendelsen af fortrolige data. Med den foreslåede praksis afskærer Medicinrådet sig i praksis fra adgang til sådanne data. Det er grundlæggende Lif's holdning, at det er kvaliteten af data, der bør være afgørende for, om den kan tillægges en betydning i en vurdering. Det vil sige, at de pågældende studiers kvalitet bør være afgørende, og ikke hvorvidt de er offentliggjort eller ej på tidspunktet for ansøgning. Ved at ændre praksis i Medicinrådet og udelukkende inkludere data, som er offentliggjort, afskærer man sig potentielt set fra fortrolige data, der kan berige Medicinrådets beslutningsgrundlag markant. Ofte vil det være data, der er under embargo og ikke er offentliggjort endnu, men forventes offentliggjort senere. I sidste ende kan det medføre, at danske patienter, der venter på en ny behandling, afskæres fra behandlingsmuligheden. Hensynet til patienterne og kvaliteten af deres behandling bør vægtes højere end Medicinrådets behov for transparens.

Anvendelse af ikke-publicerede data omtales således flere steder i høringsmaterialet. Det understreges af Medicinrådet, at konferenceabstracts ikke inkluderes, samt at det er Medicinrådet, som afgør, hvorvidt ikke-publicerede data kan finde anvendelse i en ansøgning. Ligeledes anføres det, at ansøger skal være villig til at offentliggøre data, som er en del af ansøgningen. Det er Lif's klare indstilling, at konferenceabstracts medtages for så vidt, at de studier (data), som de baserer sig på, er af høj kvalitet.

Endvidere vil særligt produkter, som har været i et accelereret forløb ved EMA (*accelerated assessment*), blive mødt af markante udfordringer i Medicinrådet, hvis ikke-publicerede data ikke kan indgå i vurderingen. Disse produkter har relativt begrænset data offentliggjort ved EMA-godkendelse. Medicinrådets praksis er dermed i modstrid med intentionen bag de accelererede forløb i EMA, som vel at mærke er skabt for produkter, hvor fagfolk har vurderet, at de imødekommer et ikke opfyldt medicinsk behov på patienter. EMA anvender navnlig *accelerated assessment* ved små indikationer, herunder *orphan drugs*. Lif vil derfor benytte

denne lejlighed til at påpege, at de eksisterende metoder ikke er designet til at tage højde for de specielle udfordringer, der opstår i godkendelsesprocessen af lægemidler til små patientgrupper.

Efter Lifs opfattelse bør *data-on-file* kunne indgå i vurderingen, men være udeladt af offentliggørelsen, såfremt producenten påregner at offentliggøre data i et tidsskrift. Det sikrer, at Medicinrådet har det bedste mulige grundlag til at træffe en informeret beslutning. Det er i øvrigt en tilgang, som anvendes af tilsvarende myndigheder i vores nordiske nabolande. For nye lægemidler vil alle data ofte endnu ikke være publiceret på tidspunktet for regulatorisk godkendelse. *Data-on-file* vil i disse tilfælde ofte være eksempelvis en længere opfølgning på et allerede kendt studie eller livskvalitetsdata, som ikke var indeholdt i den primære publikation – begge dele må antages at være af stor interesse for Medicinrådet.

Det virker administrativt tungt, at Medicinrådets sekretariat skal godkende indsendelse af andre typer studier end RCT. Det foreslås derfor, at Medicinrådet som udgangspunkt og uden yderligere godkendelse accepterer de studier, som EMA har anvendt i deres bedømmelse.

Lif vil foreslå en praktisk løsning, hvor ansøger i forbindelse med ansøgningen anfører, hvilke data der er fortrolige. Dertil kan ansøger supplere med et forventet tidspunkt for offentliggørelse af fortrolige data. Det vil efterfølgende være ansøgers ansvar at oplyse Medicinrådet om, hvornår de pågældende data er offentliggjort med henblik på, at det fulde beslutningsgrundlag gøres transparent.

Sammenlagt efterspørger Lif en større grad af fleksibilitet og pragmatisme i Medicinrådet i forhold til hvilke data, der kan indgå i ansøgningerne og vurderingerne, og at Medicinrådet samtidig respekterer virksomhedernes ønsker til fortrolighed.

Lifs detaljerede bemærkninger til Høringsmateriale 2/2: Høring over forslag til ændring afsnit 6 vedrørende kategorisering af klinisk merværdi i Metodehåndbog for Medicinrådets arbejde med at udarbejde fælles regionale vurderinger af nye lægemidlers og nye indikationers kliniske merværdi

Det er positivt, at der arbejdes for en præcisering af kategoriseringen af merværdi, så denne gøres mere entydig. Derfor deler Lif også opfattelsen af de identificerede problemstillinger ved den nuværende metode til kategorisering af klinisk merværdi. Det gælder for eksempel uklarhed om betydningen af de enkelte kategorier, særligt kategori 4, *ingen klinisk merværdi* og kategori 6, *ikke-dokumenterbar merværdi*.

Lif efterlyser imidlertid en uddybet redegørelse for, hvilke problemstillinger der er oplevet ved den nuværende metode, og hvilke problemstillinger den foreslåede nye metode tænkes at løse. Der er efter Lifs opfattelse fortsat en række udfordringer ved selve modellen for merværdivurderingerne, det gælder ikke mindst metoden for skalering af de enkelte kategorier.

Medicinrådets kategorisering af den kliniske merværdi (Forslag til ny formulering af afsnit 6)

Det er vanskeligt at vurdere konsekvenserne af den foreslåede nye kategori 4, *Ukendt positiv merværdi*, når kategoriseringen ikke sættes i forhold til den resterende proces i Medicinrådet. Vil det eksempelvis være muligt at præsentere nye data og efterfølgende få en højere kategorisering (1-3)? En eventuel anvendelse af den nye metode for kategorisering bør derfor forudsætte, at der følges op på anvendelsen, og at udviklingen monitoreres.

Der har tidligere været diskuteret og præsenteret visse former for protokollert ibrugtagning for lægemidler, hvor den kliniske merværdi ikke kunne dokumenteres (nuværende kategori 6). Det bør fremgå, hvordan Medicinrådet i denne sammenhæng vil håndtere lægemidler i den nye kategori, *Klinisk merværdi kan ikke kategoriseres*.

6.1 Sådan vægter Medicinrådet effektmål

Det er fortsat uklart, hvordan *kritisk* og *vigtig/moderat vægter* relativt (hvor meget tungere vægter *kritisk* end *vigtig/moderat*). Det er dermed stadig ikke transparent, hvordan merværdikategorier fastsættes.

6.2 Sådan vurderer Medicinrådet relative effektforskelle

Som udgangspunkt finder Lif det positivt, at det med de foreslåede ændringer bliver muligt at klassificere positive effektmål. Når det er sagt vil Lif pege på en række forhold, der kræver en nærmere udredning.

I det første afsnit i høringsmaterialet fremgår det, at foreløbig kategori bestemmes på baggrund af den øvre grænse for konfidensintervallet. Dette er ikke tilfældet med de foreslåede ændringer, da det ikke er nok til at skelne mellem kategori 3 og 4, her er den nedre grænse afgørende.

Det er ikke specificeret (heller ikke i den gamle metodehåndbog), hvilket konfidensinterval, der er tale om (95 procent?). Det bør beskrives, hvorledes det skal håndteres, når studier har flere co-primary endepunkter og interim-analyser og derfor ikke rapporterer 95-procents konfidensintervaller, men eksempelvis 99-procents konfidensintervaller. Grænseværdier vil i

disse tilfælde være højere, men spørgsmålet vil forsat være hvorledes lægemidlerne kategoriseres?

Det fremgår endvidere - øverst på side 4 i høringsmaterialet, at der kan være gode forklaringer på brede konfidensintervaller, eksempelvis etiske eller praktiske årsager. Det er uklart, hvad der sker i disse tilfælde, hvor der netop er en god forklaring, eksempelvis et studie stoppet før tid pga. overbevisende effekt. Vil lægemidlet kategoriseres med stor merværdi på trods af en øvre grænse på CI på over 0,85 på overlevelse? Med andre ord, hvis der er en god forklaring, gælder tabel 1 så ikke?

6.3 Sådan vurderer Medicinrådet absolutte effektforskelle

Det er positivt, at Medicinrådet vil inkludere absolutte effektmål i deres vurderinger, hvilket Lif også tidligere har påpeget.

På den anden side er det en bekymring, at indførelsen af konfidensintervaller omkring den absolutte effektforskel og fokus på den nedre grænseværdi vil øge kravene for at få positiv merværdi markant og dermed sandsynligvis som afledt effekt mindske danske patienters adgang til nye behandlinger.

Vi ser følgende problematikker, hvoraf flere også gør sig i forbindelse med den nedre grænse for relative effekter:

- Der er typisk ikke rapporteret konfidensintervaller omkring absolutte forskelle i de kliniske publikationer. Forestiller Medicinrådet sig, at de selv vil beregne disse konfidensintervaller baseret på de relative effektmål? Denne problemstilling er især vigtig i lyset af Medicinrådets holdning til data-on-file og den manglende mulighed for at holde data konfidentielle. Lif kan derudover ikke støtte, at Medicinrådets sekretariat selv beregner egne konfidensintervaller, da det kan give store udfordringer, hvis de afviger fra virksomhedernes egne beregninger, der anvendes i andre lande.
- Der er allerede nu en tendens til, at mindste klinisk relevante forskel (MKRF) baseres på tidligere Medicinrådsprotokoller for andre lægemidler. Disse er lavet *uden* fokus på nedre grænseværdi, og hvis de forsat anvendes med de nye metoder, giver det en skævvridning i vurderingen, og barren hæves yderligere for, hvornår et lægemiddel har merværdi. Som eksempel kan nævnes området for reumatoid artrit, hvor fagudvalget har fastlagt en MKRF som "særlig høj klinisk effekt og en forbedret sikkerhed" pga. god effekt af eksisterende behandlinger (med 15 procentpoint på ACR50). Dette må nødvendigvis have været tænkt som en forskel i forventet effekt (altså punkttestimatet) og ikke *worst case* effekten, som de nye metoder angiver skal være det afgørende.
- MKRF er et subjektivt mål, der fastsættes af fagudvalget uden krav om konkret data-drevet eller videnskabelig begrundelse. Derfor er det positivt, at MKRF for de relative effektvurderinger ser ud til at få en mindre betydning, end det er tilfældet i de eksisterende metoder. Det er imidlertid problematisk, at der lægges op til, at MKRF bliver det eneste kriterie for vurdering af merværdi for de effektmål, der kun vurderes ved absolutte effektforskelle. Her bør metoderne være åbne for, at andre faktorer kan tillægges betydning i konkrete velbegrundede tilfælde.

- Studier er baseret på en sample size beregning med udgangspunkt i ønsket klinisk forskel, samt betragtninger omkring sandsynlighed for type 1 fejl og *power*. De er dermed *powered* til at vise en statistisk signifikant forskel (eksempelvis at konfidensintervallet for HR skal være under 1), hvorimod Medicinrådet kræver, at konfidensintervallet eksempelvis skal være under 0,85 for relativ effekt på mortalitet for at opnå stor merværdi. Ligeledes for den absolutte effektforskel, hvor man designer et studie for at vise en forventet (gennemsnitlig) effekt, der er større end den klinisk relevante forskel og *ikke* med en *worst case* effekt, der er større end den klinisk relevante forskel. Hvis det eksempelvis vurderes, at en forlængelse af levetiden med 6 måneder er klinisk relevant, vil et studie, der viser forventet overlevelse på yderligere 6 måneder, ikke som udgangspunkt blive betragtet som havende merværdi af Medicinrådet, som vil kræve en forventet effekt, der markant overstiger de 6 måneder, for at konfidensintervallet ikke vil inkludere de 6 måneder.
- Medicinrådets fokus på øvre konfidensintervalsgrænser vil kræve markant større studiepopulationer og længere opfølgningstid. Begge er etisk problematiske. Det første fordi, at flere patienter udsættes for potentielt virkningsløs behandling, og det andet fordi patienter uden for studier skal vente længere på behandling, som har vist overbevisende effekt. Endeligt er det åbenlyst, at Medicinrådet og Danmark ikke alene vil kunne gennemtrumfe en sådan ændring i studiedesign på studier, som gennemføres globalt, og konsekvensen vil derfor alene være, at danske patienter ikke vil få adgang til nye behandlinger pga. danske særkrav til evidens, som er større end i EMA og vores nabolande.
- Det er værd at bemærke, at European Society for Medical Oncology i deres vurdering af Clinical Benefit lægger vægt på den *nedre* konfidensintervalsgrænse for relativ effekt kombineret med den absolutte effekt – i kontrast til den foreslåede metode af Medicinrådet.

Af den nuværende metodehåndbog fremgår følgende omkring livskvalitet: ”Når Medicinrådet vurderer lægemidlets merværdi i forhold til helbredsrelateret livskvalitet, tillægges de absolutte effektforskelle en større betydning. Det sker, fordi Medicinrådet ikke anvender væsentlighedskriterier for de relative effektforskelle på livskvalitetsmålinger.”

Ovenstående praksis står til at blive ændret med de foreslåede ændringer i høringsmateriale. Her fremgår det, at data på livskvalitet aldrig vil kunne afstedkomme en højere foreløbig kategorisering end en *ukendt positiv merværdi* (ny foreslåede kategori 4). Vi finder det yderst problematisk, at man ikke længere vil kunne kategorisere et lægemiddels merværdi på baggrund af indflydelse på patienters livskvalitet som værende enten stor, moderat eller lille (kategori 1-3). Med de foreslåede ændringer vil det maksimalt være muligt at vurdere et lægemiddels indflydelse på livskvalitet som ”ukendt”. Denne praksis er ikke ønskværdig og må være i modstrid med Folketingets princip om faglighed i relation til prioritering af sygehuslægemidler.

Lif foreslår derfor, at man revurderer de foreslåede grænser for absolutte effektmål. Det er positivt, at der ses på konceptet, men det er fejlagtigt at tale om ”Ukendt positiv merværdi” i situationer, hvor der med 97,5% sandsynlighed ligger over mindste kliniske relevante forskel (MKRF). Den klassificering burde ses som ” Stor positiv merværdi”, således at alle seks kategorier bliver indført også for absolutte effektmål. Derudover bør der ses nærmere på definitionerne, da bl.a. *Ingen dokumenteret merværdi* for øjeblikket er forkert defineret. Hvis nedre konfidensinterval er over MKRF, vil øvre konfidensinterval allerede være over 0.

6.4 Sådan vurderer Medicinrådet den samlede kliniske merværdi for enkelte effektmål

I forhold til den samlede vurdering af den kliniske merværdi fremgår det af høringsmaterialet, at lægemidler, som er godkendt på enkeltarmsstudier, vil få kategorien "*Klinisk merværdi kan ikke kategoriseres*" og dermed i bedste fald opnå *ingen dokumenteret merværdi* (jf. afsnit 6.6). Lægemidler til små patientpopulationer vil dermed kun ekstremt sjældent kunne blive anbefalet af Medicinrådet, hvilket er i strid med Folketingets principper for prioritering.

6.6 Endelig vurdering af lægemidlets kliniske merværdi

Det anføres i forbindelse med de situationer, hvor der ikke kan foretages kategorisering af den kliniske merværdi, at fagudvalget skal give en klinisk faglig vurdering af merværdi. I den sammenhæng anføres det, at "Argumentationsrækken bør være funderet på medicinsk faglige præmisser og være tydeligt beskrevet i vurderingsrapporten". Lif foreslår, at argumentationsrækken "skal" være baseret på medicinske faglige præmisser og ikke "bør".

Andre bemærkninger

Lif vil endelig bemærke, at vi i flere tilfælde har noteret, at Medicinrådet har ændret i fagudvalgenes merværdi-kategoriseringen som følge af kvaliteten af evidensen. Disse to aspekter (merværdi og evidenskvalitet) er holdt adskilt i de gældende metodehåndbøger og problemstillingen berøres ikke i denne høring. Såfremt der er en opfattelse af, at lægemidler med meget lav kvalitet af evidens ikke bør kunne opnå merværdikategori 2 eller højere, bør det af hensyn til transparens fremgå af metodehåndbogen.

Bemærkninger til ændringer af Medicinrådets metoder

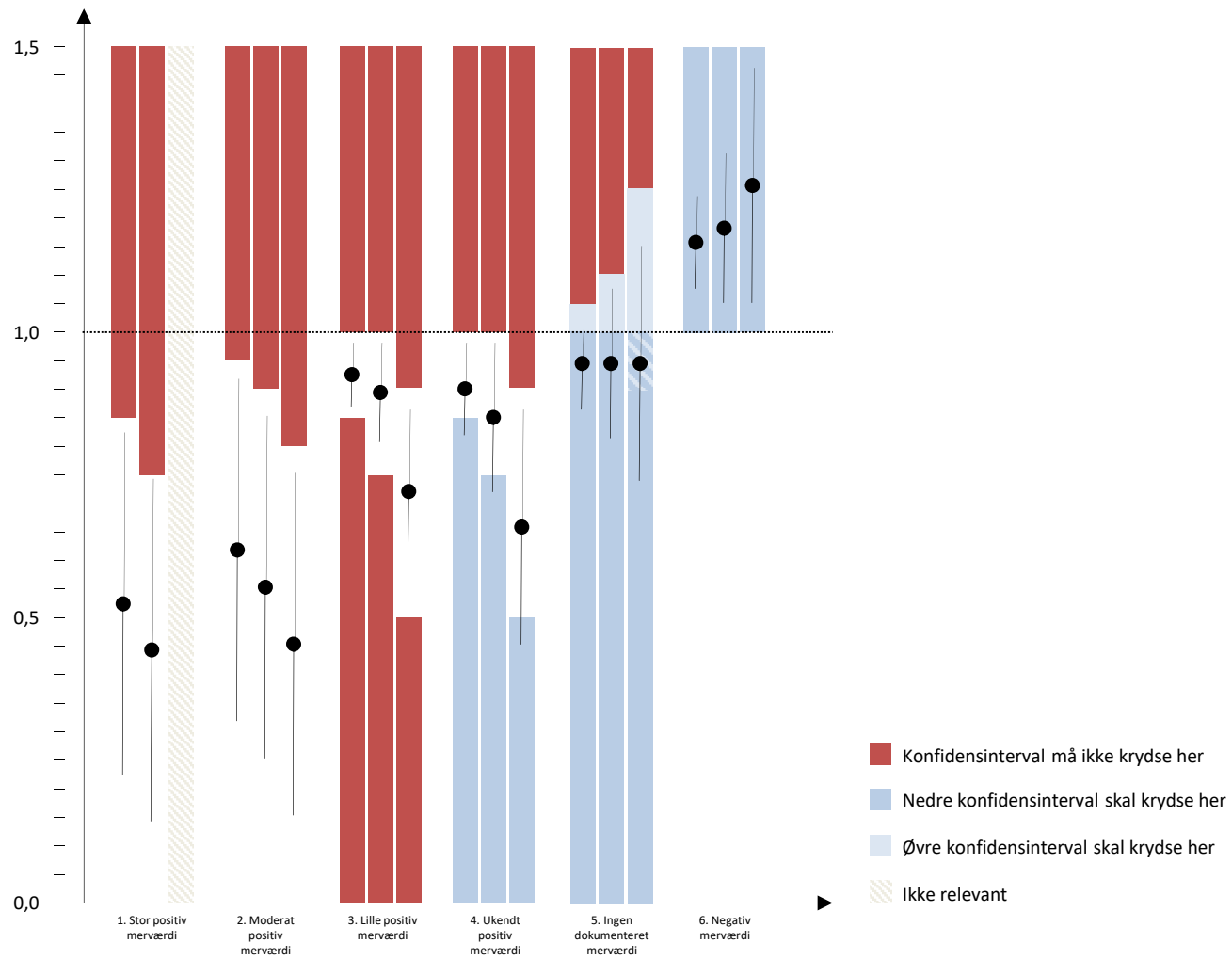
Januar 2018

Foreslåede ændringer til Medicinrådets metoder

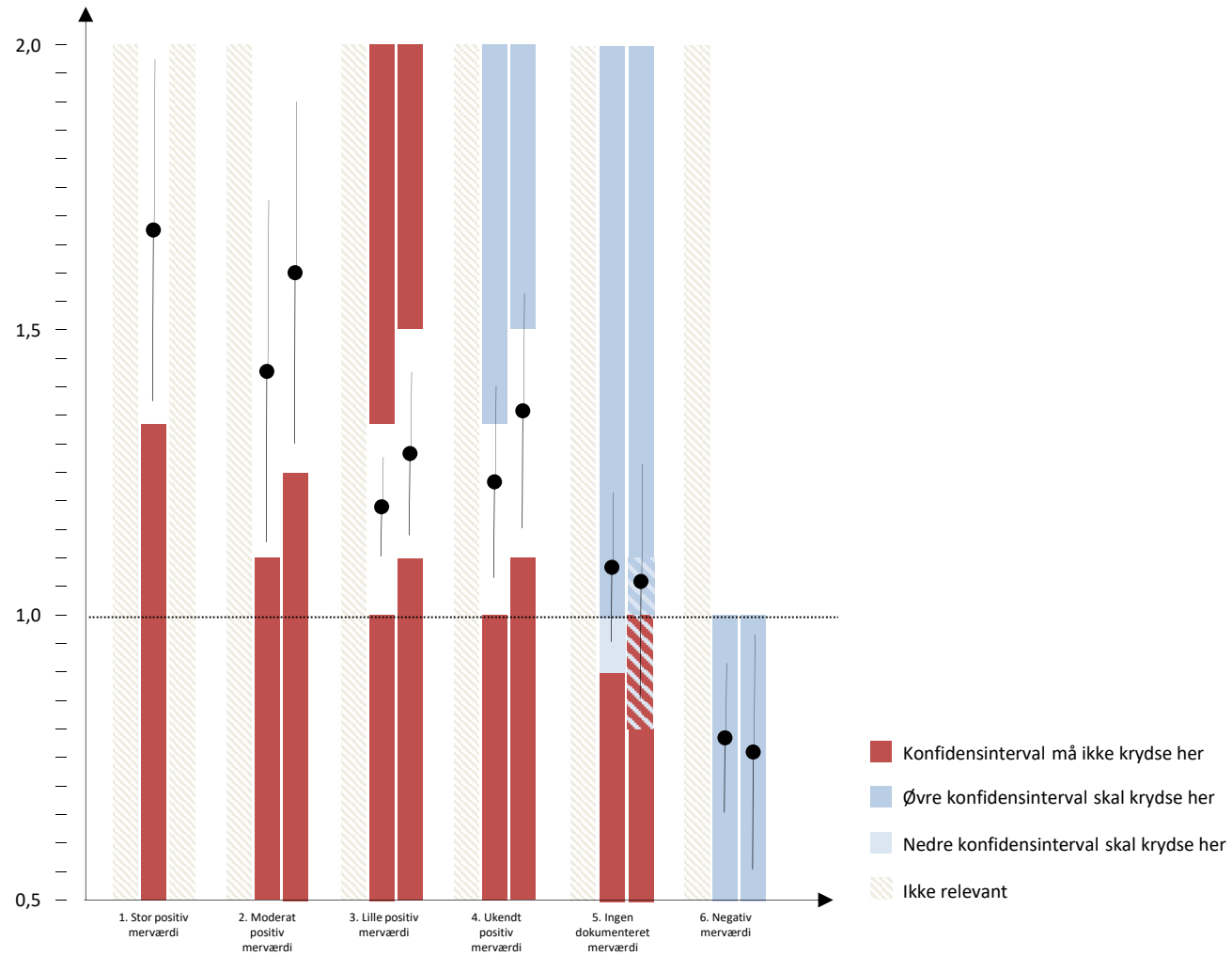
Der er tre overordnede ændringer:

1. Nye grænser for kategorisering af merværdi for (nuværende) negative effektmål
2. Indførelse af kategorisering af merværdi for positive effektmål
3. Indførelse af en form for kategorisering af kontinuerte effektmål

Negative effektmål



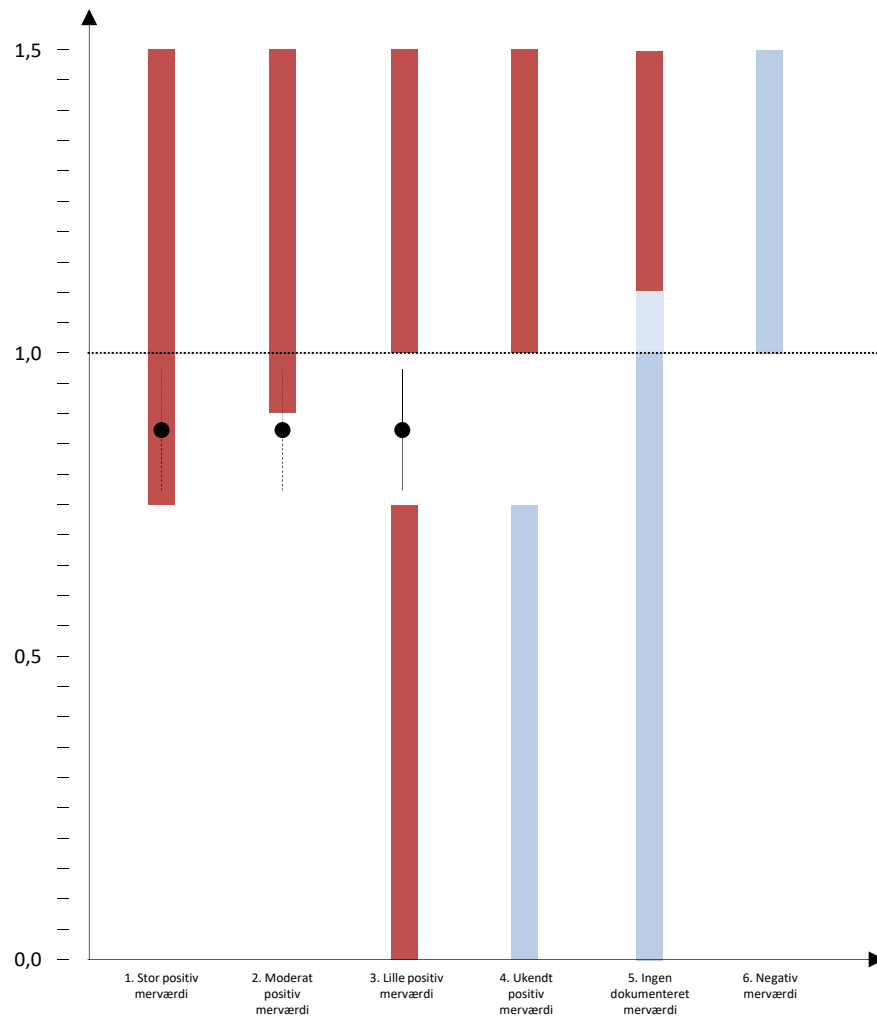
Positive effektmål



Kontinuerte effektmål

			Retning på effektmål	
			Høj værdi indikerer forbedring	Lav værdi indikerer forbedring
Foreløbig kategori	4	Ukendt positiv merværdi	$LL \geq MKRF$	$UL \leq -MKRF$
	5	Ingen dokumenteret merværdi	$LL > MKRF$ og $UL \geq 0$	$UL < MKRF$ og $LL \leq 0$
	6	Negativ merværdi	$UL < 0$ (statistisk signikant forskel)	$LL > 0$ (statistisk signikant forskel)
LL = Nedre grænse for konfidensinterval; UL = Øvre grænse for konfidensinterval; MKRF = Mindste klinisk relevante forskel				

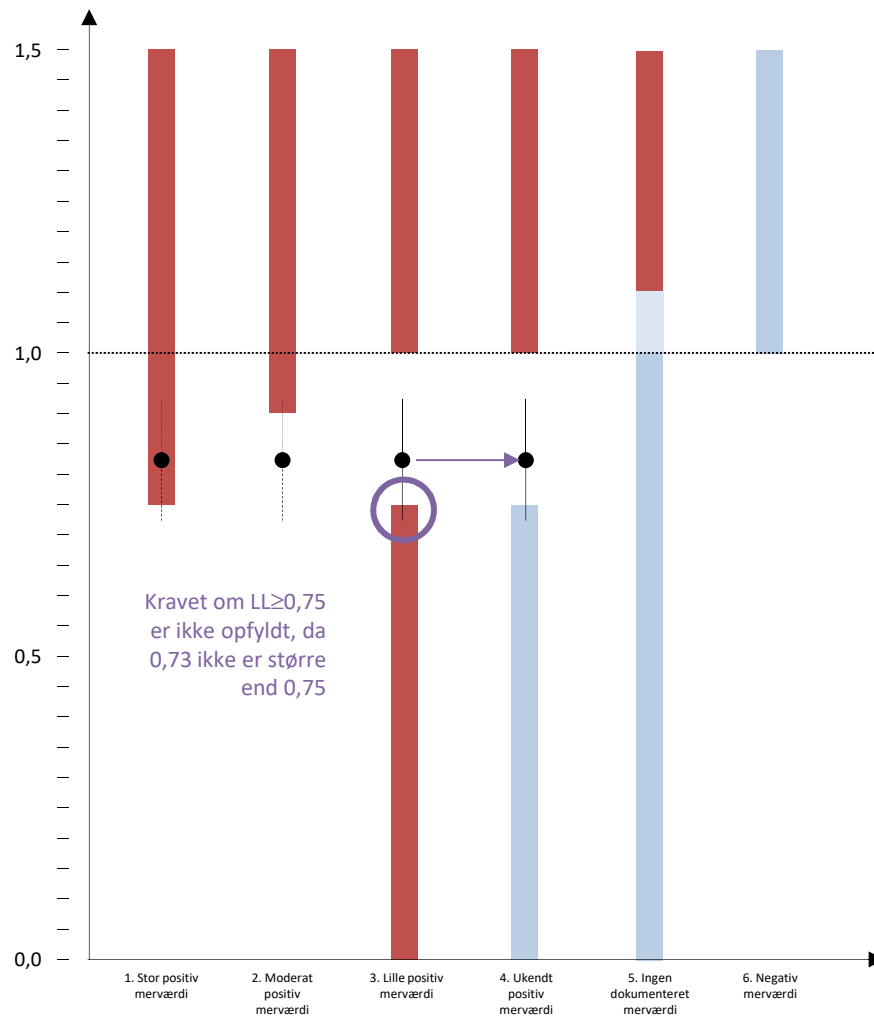
Problem #1: Forkert valg mellem lille og ukendt merværdi



Eksempel 1

- Et alvorligt symptom optræder sjældnere end i komparatorarmen: $OR=0,87$ (0,77-0,97).
- Det giver hverken stor eller moderat positiv merværdi, men ganske korrekt en lille positiv merværdi.
- Alt er godt.

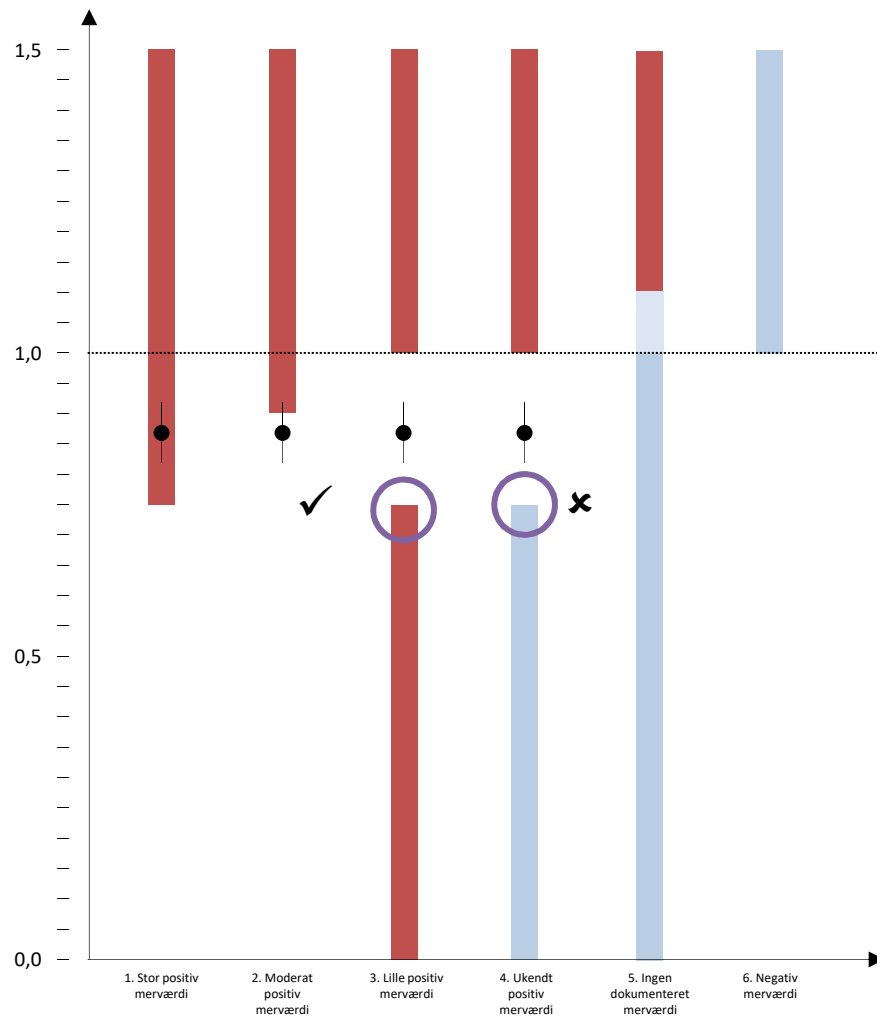
Problem #1: Forkert valg mellem lille og ukendt merværdi



Eksempel 2

- Vi antager at resultatet var endnu bedre.
- Et alvorligt symptom optræder sjældnere end i komparatorarmen: $OR=0,83$ (0,73-0,93).
- Et bedre resultat end før (med samme længde på konfidensintervallet) går nu fra lille positiv til ukendt positiv merværdi.
- Forslag: Skal vi bytte om på krokodille-næbbene for LL for kategori 3 og 4?

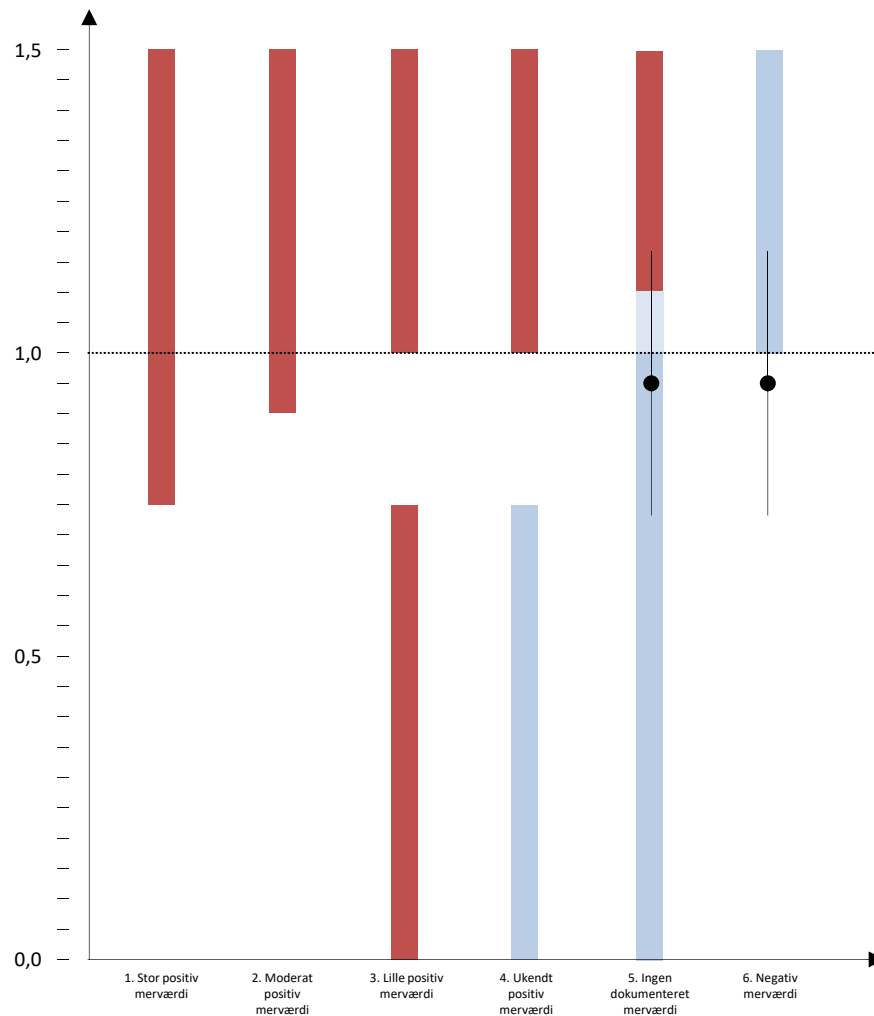
Problem #2: Når man ændrer grænser for både øvre og nedre konfidensinterval samtidigt



...hvorfor det tidligere eksempel ikke er perfekt

- Hvis konfidensintervallet er smalt (stort forsøg og bedre evidens), kan man risikere samme problem som før – men af den modsatte grund.

Problem #3: Ingen dokumenteret merværdi bliver til negativ værdi



- Den øvre grænse for UL gør at parametre med stort konfidensinterval kan risikere at havne i negativ effekt (mellem to stole).
- Dette er der stor risiko for, i sager hvor man foretager en indirekte sammenligning (hvor usikkerheden som bekendt ofte kan blive høj)

Forslag til en forbedret kategorisering

- Formålet er, at bedre resultater, der samtidigt har det mindst mulige konfidensinterval, får den bedste prioritering. Det nuværende forslag gør det muligt at forestille sig scenarier, hvor den forkerte beslutning træffes, fordi man med grænser på UL og LL tror at man kan forudse alle scenarier.
- Der bør som udgangspunkt kun være grænser fra én side