

# **VEDLEGG I: Indirekte sammenlikning (ITC) av safinamid og rasagilin som tilleggsbehandling til L-dopa ved avansert idiopatisk Parkinsons sykdom**

I mangel av direkte sammenlignende studier mellom safinamid og rasagilin ved avansert (mid to late stage) idiopatisk Parkinsons sykdom (PD), er det gjort en indirekte sammenlikning (ITC) av safinamid og rasagilin som tillegg til L-dopa via placebo. Metaanalyser og ITC er beskrevet i «Meta-analysis of placebo-controlled clinical trials of safinamide or rasagiline in the add-on treatment to levodopa of Parkinsons disease». Hensikten er for anvendelse i kostnadseffektivitetsanalyse i søknad om refusjon for safinamid.

Gjennom ITC sammenliknes safinamid og rasagilin indirekte via placebo på en rekke endepunkter, som omfatter både effekt og sikkerhet, fra fire studier og i seks undergrupper avhengig av dose og oppfølgingstid. ITC er gjennomført og sjekket ut mot PRISMA 2009 og Cochrane Collaboration [1, 2].

Oppsummert viser resultatene av ITC at det ikke kunne påvises signifikante forskjeller mellom safinamid og rasagilin med hensyn på effekt og sikkerhet.

En ITC skal vurderes i henhold til relevans og troverdighet, og denne ITC er gjennomgått hovedsakelig etter ISPOR guidelines med noe tillegg fra annen litteratur [3, 4]. I alt 26 spørsmål skal besvares under vurderingen og disse er oppsummert nedenfor.

## **Relevans:**

Pasientpopulasjonen er pasienter med idiopatisk PD på stabilt L-dopa regime. Denne vurderes som relevant.

Utfallsmål med hensyn på effekt og sikkerhet er relevante for denne sykdommen.

Inkluderte intervensjoner er safinamid 50 eller 100 mg/dag og rasagilin 0,5 eller 1,0 mg/dag som tillegg til L-dopa. Rasagilin er relevant intervensjon å sammenlikne mot i denne pasientgruppen.

Konteksten er relevant for norske forhold.

Oppsummert er relevansen til ITC tilstrekkelig for å kunne brukes i beslutning.

## **Troverdighet:**

### *Evidensgrunnlaget*

Evidensgrunnlaget er basert på målrettet litteratursøk i flere databaser. Inklusjons- og eksklusjonskriterier er entydige og objektive. Alle inkluderte studier er placebokontrollerte RCT. Fare for bias på grunn av selektiv rapportering av utfall vurderes å være liten. Kvalitetsvurderingen av inkluderte studier er tilfredsstillende.

Baseline pasientkarakteristika er ikke godt beskrevet. Selv om inklusjons- og eksklusjonskriterier er objektive og entydige, kan det ikke utelukkes at det er skjevheter i baseline pasientkarakteristika som kan være relevante effektmodifiserende faktorer med

innvirkning på resultatene og ITC. Dette gjelder spesielt to studier der varigheten til PD ikke er angitt og en studie der aldersgruppe ikke er angitt.

Oppsummert er evidensgrunnlaget ikke tilfredsstillende fordi diskusjon rundt baseline pasientkarakteristika og mulige ulikheter i disse mangler.

#### *Analyse*

Teknisk beskrivelse av ITC er lite informativ i teknisk dokument. Både fixed og random effekt metaanalyser er gjort, men metodikken er ikke ytterligere beskrevet. I selve refusjonssøknaden står det at random effekt metaanalyser er gjort ved DerSimonian and Lairds metode og at indirekte metaanalyser via placebo er gjort med Bucher metoden. Det er uklart om dette dreier seg om samme analyse. Heterogenitet er vurdert og angis med Higgins I<sup>2</sup> med tilhørende funnel plott i tilfeller med heterogenitet. Det angis imidlertid ikke hva som legges til grunn for å konkludere med heterogenitet i metodebeskrivelsen. Det står angitt i resultatdelen at random effektmodeller skal foretrekkes og dette er rimelig gitt utvalgsrammen. Alle endepunkter er analysert for alle doser og for både kort og lang oppfølgingstid. Det er ikke gjort subgruppe-analyser, heller ikke i tilfeller med vesentlig heterogenitet.

Oppsummert er teknisk beskrivelse av analysen mangelfull.

#### *Rapportering og transparens*

Rapportering av resultater er god og transparent, men hvordan pasientkarakteristika eventuelt kan påvirke resultatene rapporteres ikke. Analyser med betydelig heterogenitet ( $p < 0.15$ ) summeres opp på en god måte.

#### *Konklusjon og tolkning*

Dette er balansert og står i rimelig forhold til funnene i de enkelte analysene.

#### **Konklusjon vurdering av ITC:**

*Analysen tilfredsstillende kravene til relevans og troverdighet gitt at det er samme analyse som det henvises til i refusjonssøknaden. Mangel på diskusjon rundt baseline pasientkarakteristika gjør at troverdigheten svekkes. Konklusjonen er balansert og det framholdes at det ikke er vist signifikante forskjeller i effekt eller sikkerhet mellom safinamid og rasagilin i denne metaanalysen. Det er godt nok vist at safinamid er non-inferior sammenliknet med rasagilin og dette kan dermed brukes i en kostnadsminimeringsanalyse.*

## Referanser

1. Moher, D., et al., *Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement*. PLoS Med, 2009. **6**(7): p. 21.
2. Higgins, J.P.T. and S. Green, *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 ed. 2011 The Cochrane Collaboration. Available from [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org).
- ∴
3. Hutton, B., et al., *The PRISMA Extension Statement for Reporting of Systematic Reviews Incorporating Network Meta-analyses of Health Care Interventions: Checklist and Explanations* PRISMA Extension for Network Meta-analysis. *Annals of Internal Medicine*, 2015. **162**(11): p. 777-784.
4. Jansen, J.P., et al., *Indirect treatment comparison/network meta-analysis study questionnaire to assess relevance and credibility to inform health care decision making: an ISPOR-AMCP-NPC Good Practice Task Force report*. *Value Health*, 2014. **17**(2): p. 157-73.