

## Hurtig metodevurdering

Alemtuzumab (Lemtrada) til behandling  
av relapserende-remitterende multippel  
sklerose

12.12.2014

Statens legemiddelverk

## FORORD

Implementering av Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten skal bidra til at nye metoder som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte i forhold til effekt og sikkerhet, samt konsekvenser for helsetjenesten og samfunnet før disse tas i rutinebruk. Hovedlinjene i det nye systemet er beskrevet i Nasjonal helse- og omsorgsplan 2011-2015 og Stortingsmelding 10 (2012-2013), God kvalitet – trygge tjenester. De regionale helseforetak, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet samarbeider om oppgavene knyttet til etablering og implementering av det nye systemet. Samlet skal nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten bidra til rasjonell bruk av ressursene i helsetjenestene.

Statens legemiddelverk har fått tildelt ansvar for utarbeidelse av hurtige metodevurderinger av enkeltstående legemidler. En hurtig metodevurdering er en systematisk kunnskapsoppsummering basert på forskning om effekt og sikkerhet samt vurdering av konsekvenser. For legemidler vil det som oftest dreie seg om budsjettkonsekvenser eller ressursallokering. Bevisbyrden knyttet til dokumentasjon for effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ligger alltid hos MT-innehaver for aktuelt legemiddel. Legemiddelverket kan, ved behov, gi veiledning til legemiddelfirmaene.

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfall, angitt ressursbruk samt gitte forutsetninger for analysen utarbeidet av søker, og de presenterte resultater. Legemiddelverket utfører ikke egne helseøkonomiske analyser. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos legemiddel firma og foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet ved bruk av innsendt modell. Metodevurderingene av legemidler skal understøtte kvalifiserte beslutninger om eventuell innføring, og prioriteringer som gjøres på Helseforetaksnivå. Legemiddelverket har ingen beslutningsmyndighet i dette systemet.

Alle våre vurderinger publiseres og rapportene er tilgjengelig for allmennheten ([www.legemiddelverket.no](http://www.legemiddelverket.no))

## OPPSUMMERING

### Pasientpopulasjon (sykdom)

Multipel sklerose (MS) er en kronisk immun- mediert nevrologisk sykdom. Vanligvis er diagnosetidspunkt omkring 30 års alder. Sykdommen kan medføre en funksjonssvikt som gjenspeiles i en redusert livskvalitet. Det er høyere insidens og prevalens hos kvinner enn hos menn. Sykdomsprevalens i Norge estimeres å være cirka 200 tilfeller per 100.000 innbyggere [1]. Cirka 10000 pasienter lever per i dag med MS i Norge.

Det er to hovedgrupper sykdomsforløp; relapserende- remitterende multipel sklerose (RRMS) (ca 90%) og primær progressiv MS (PPMS) (ca. 10%). Uten behandling, vil over tid en betydelig andel av pasientene med RRMS utvikle sekundær progressiv MS (SPMS).

Det er kun pasienter med RRMS som er kandidater for sykdomsmodifiserende behandling og derfor er kun denne gruppen inkludert aktuelle legemiddeløkonomiske vurdering.

### Alvorlighet

RRMS er en kronisk alvorlig sykdom der pasientene kan få en funksjonssvikt som påvirker dem i meget stor grad. Standardiserte mortalitetsrater for pasienter med MS er høyere enn for normalbefolkningen og antall tapte leveår varierer mellom 5 og opp mot 10 år i Norge [2] [3].

Selv om MS ikke anses som en dødelig sykdom er MS en alvorlig sykdom på grunn av komplikasjonene relatert til den høye graden av funksjonssvikt pasientene kan oppleve under sykdomsutviklingen. [4]

### Behandlingsalternativer

Denne rapporten har kun fokus på sykdomsmodifiserende behandling (DMT) hos pasienter med RRMS. Sykdomsmodifiserende behandling har som mål å redusere risiko for tilkomst av nye angrep og påfølgende utvikling av permanent funksjonssvikt hos disse pasienter.

Nåværende retningslinjer [5] og siste LIS anbefalinger for RRMS [6] deler behandlingen inn i første- og andrelinjebehandling.

Innen førstelinjebehandling finnes følgende preparater:

- Betaferon, Extavia, Avonex, Rebif, Copaxone, Tecfidera og Aubagio

Innenfor andrelinjebehandling finnes følgende preparater:

- Tysabri, Gilenya, og Lemtrada

Lemtrada er et sykdomsmodifiserende legemiddel og er indisert hos voksne pasienter med relapserende remitterende multipel sklerose (RRMS) med aktiv sykdom definert ved kliniske eller bildediagnostiske funn. Med en slik indikasjon kan Lemtrada brukes hos behandlingsnaive pasienter som førstelinje behandling.

Lemtrada er ikke anbefalt hos pasienter med ikke-aktiv sykdom eller hos pasienter som er stabile på nåværende behandling. [7]

**Metode**

Legemiddelverket har vurdert klinisk effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet av Lemtrada i norsk klinisk praksis basert på dokumentasjon innsendt av produsent.

**Effekt og sikkerhet-relevante kliniske studier**

Markedsføringstillatelse (MT), der effekt og sikkerhet evalueres av EMA baserer seg på CAMMS223 (fase 2), CAMMS323 (også kalt CARE-MS I) og CAMMS324(også kalt CARE\_MS II) studiene.

I Tabell 1 vises det til hovedstudiene mht. effektdokumentasjon for Lemtrada

Tabell 1: Beskrivelse av relevante studier med Lemtrada

Protocol number Number of study centres (locations)	First/last patient randomised Enrolment status Number treated	Study design, control type, and key objectives	Study and control drugs Dose, route and regimen	Number of patients entered/completed by arm	Duration	Gender <sup>a</sup> Median age (range)	Diagnosis	Co-primary efficacy endpoints
<b>CAMMS223</b> 49 (US, EU, Croatia, Russia)	04 Dec 2002/21 Jul 2004 Completed 323 treated	Randomised, rater-blinded, 3-arm, active-controlled study to evaluate efficacy and safety	IFNB-1a SC 44 µg tiw Lemtrada® IV 12 mg in annual courses <sup>b</sup> Lemtrada® IV 24 mg in annual courses <sup>b</sup>	111/66 113/92 110/92	3 years <sup>c</sup>	119 M, 214 F 31 years (18.0-60.0 years)	RRMS	Time to 6-month SAD Relapse rate
<b>CARE-MS I (CAMMS323)</b> 97 (US, EU, Argentina, Brazil, Mexico, Canada, Australia, Serbia, Croatia, Russia, Ukraine)	07 Sep 2007/17 Apr 2009 Completed 563 treated	Randomised, rater-blinded, 2-arm, active-controlled study to evaluate efficacy and safety	IFNB-1a SC 44 µg tiw Lemtrada® IV 12 mg for 2 courses <sup>b</sup>	195/173 386/367	2 years	198 M, 365 F 33 years (18.0-53.0 years)	RRMS and MRI scan showing MS lesions	Time to 6-month SAD Relapse rate
<b>CARE-MS II (CAMMS324)</b> 181 (US, EU, Argentina, Brazil, Mexico, Canada, Australia, Serbia, Croatia, Russia, Ukraine, Israel)	20 Oct 2007/18 Sep 2009 Completed 798 treated	Randomised, rater- and dose-blinded, 3-arm, active-controlled study to evaluate efficacy and safety	IFNB-1a SC 44 µg tiw Lemtrada® IV 12 mg for 2 courses Lemtrada® IV 24 mg for 2 courses <sup>b, d</sup>	231/175 436/416 173/164	2 years	266 M, 532 F 35.1 years (18.0-55.0 years)	RRMS and MRI scan showing MS lesions exceeding a specified minimum	Time to 6-month SAD Relapse rate
<b>CAMMS03409</b> 193 (US, EU, Argentina, Brazil, Mexico, Canada, Australia, Serbia, Croatia, Russia, Ukraine, Israel)	05 Aug 2009/(first patient enrolled/NA) Ongoing, but not recruiting participants	Open-label, rater-blinded, uncontrolled study to evaluate long-term safety and efficacy	Patients previously treated with IFNB-1a: Lemtrada® IV 12 mg for 2 courses <sup>f</sup> Patients previously treated with Lemtrada® IV 12 mg as needed (i.e., upon documented evidence of resumed disease activity)	1320 total entered/0 completed Patients with data as of 31 Dec 2011 <sup>f</sup> Previous SC IFNB-1a: 289; Previous Lemtrada® 12 mg: 735	3 years	459 M, 861 F 36 years (20-61 years)	Eligible patients with MS from CAMMS223, CARE-MS I, and CARE-MS II	Exploratory evaluation of relapse, disability, and MRI endpoints

SOURCE: Genzyme CAMMS223 CSR 2010; Genzyme CARE-MS I CSR 2012; Genzyme CARE-MS II CSR 2012; Genzyme Extension Study Protocol 2010. EU: European Union; F: Female; IV: Intravenous; M: Male; MRI: Magnetic resonance imaging; MS: Multiple sclerosis; NA: Not applicable; RRMS: Relapsing-remitting multiple sclerosis; SAD: Sustained accumulation of disability; SC: Subcutaneous; tiw: Three times weekly; US: United State. Note: Number of study centres that randomised patients.

<sup>a</sup>Demographic characteristics for all patients in the full analysis set. In CAMMS223, 1 randomised patient was excluded from the full analysis set because after randomization the patient was found to have cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy rather than MS

<sup>b</sup>Lemtrada® courses = at Month 0 Lemtrada® was administered IV on 5 consecutive days at a dose of 12 mg (total dose of 60 mg) or 24 mg (total dose 120 mg). At Month 12, Lemtrada® was administered on 3 consecutive days at a dose of 12 mg (total dose 36 mg) or 24 mg (total dose 72 mg). In CAMMS223 only, an optional 3-day course could be administered at Month 24 and with Amendment 10 additional courses were allowed beyond course 3

<sup>c</sup>The primary efficacy analyses in CAMMS223 were based on the originally-planned 3-year follow-up. Follow-up in the study was extended by 2 or more years to support long-term monitoring of safety and efficacy outcomes

<sup>d</sup>The Lemtrada® 24 mg arm was closed to enrolment following protocol Amendment 2 in CARE-MS II

<sup>f</sup>In CAMMS03409, patients previously treated with IFNB-1a received Lemtrada® IV 12 mg on 5 consecutive days (60 mg total dose) at study entry and on 3 consecutive days (36 mg total dose) 12 months later and for any subsequent as-needed treatment. Patients previously treated with Lemtrada® received Lemtrada® IV 12 mg on 3 consecutive days (36 mg total dose) as needed (i.e. only in the setting of resumed disease activity per protocol specified criteria)

Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.

### **Relevans for norske forhold**

Studiepopulasjonen i studiene som foreligger for MT ansees å være representativ for pasienter som vil være aktuelle for behandling med Lemtrada i klinisk praksis. Både som første og andrelinjebehandling.

Intervensjon i studiene var Lemtrada 12 og 24 mg. Det er kun Lemtrada 12 mg som har markedsføringstillatelse, det er 12 mg dosering som brukes i Norge og som samsvarer med godkjent preparatomtale for Lemtrada.

I den anvendte «mixed treatment comparison» (MTC) er det effekt og sikkerhetsdata fra både 12 og 24 mg som brukes. Dette er i tråd med vanlig praksis for MTC analyser. Det er kun data fra 12 mg som anvendes i den helseøkonomiske analysen.

### **Kostnadseffektivitet**

Legemiddelverket har beregnet, med den foreliggende dokumentasjonen, at det er sannsynlighetsovervekt for at Lemtrada representerer et kostnadseffektivt behandlingsalternativ. Dette er sammenlignet med Gilenya (hovedanalyse), Tysabri og Rebif.

Det er viktig å legge merke til at verken Gilenya, Tysabri eller Rebif er blitt kostnadseffektivitetsvurdert i Norge men alle disse preparater er i bruk og anses som standard.

### **Budsjettkonsekvenser**

Dersom Lemtrada tas i bruk viser beregningene at budsjettvirkningene vil innebære en besparelse i år fem (2019). Størrelsen av innsparingene vil avhenge av i hvilken grad pasienter behandlet med Lemtrada kan avslutte behandlingen pga. vedvarende effekt. I budsjettberegningene fortreges kun andrelinjebehandling og ikke interferoner eller andre preparater fra førstelinjebehandling. Dette fordi når Lemtrada anvendes hos naivbehandlingspasienter antas det å brukes kun hos pasienter med en sykdomsprofil som ellers også hadde blitt behandlet med andrelinje preparater (Gilenya eller Tysabri).

*Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.*

**INNHOLDSFORTEGNELSE**

<b>OPPSUMMERING .....</b>	<b>3</b>
<b>LOGG .....</b>	<b>8</b>
<b>1 BAKGRUNN .....</b>	<b>9</b>
1.1 MULTIPPEL SKLEROSE (RELAPSERENDE- REMITTERENDE MS) .....	9
1.2 BEHANDLING .....	9
1.2.1 <i>Behandling med alemtuzumab (Lemtrada)[7]</i> .....	9
1.2.2 <i>Behandling med komparator (flere)</i> .....	10
<b>2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR ALEMTUZUMAB (LEMTRADA) .....</b>	<b>10</b>
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER .....	10
2.1.1 <i>RCT studiene</i> .....	10
2.1.2 <i>Mixed Treatment Comparison (MTC)</i> .....	15
2.2 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV TILSENDE KLINISK DOKUMENTASJON .....	16
2.2.1 <i>Relevans for søknaden (PICO)</i> .....	16
2.2.2 <i>Kvalitet av dokumentasjonen</i> .....	21
<b>3 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE AV ALENTUZUMAB (LEMTRADA) .....</b>	<b>22</b>
3.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER .....	22
3.1.1 <i>Analyseperspektiv</i> .....	24
3.1.2 <i>Intervensjon</i> .....	27
3.1.3 <i>Komparator</i> .....	28
3.1.4 <i>Effekt, bivirkninger og helsenytt (input data)</i> .....	28
3.1.5 <i>Kostnader (input data)</i> .....	38
3.2 RESULTATER .....	39
3.3 SENSITIVITETS- OG SCENARIOANALYSER .....	40
3.4 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE .....	41
3.4.1 <i>Relevans av analysen mht søkt PICO</i> .....	41
3.4.2 <i>Modellstruktur</i> .....	42
3.4.1 <i>Effekt- og helsenyttedata i modellen</i> .....	45
3.4.2 <i>Kostnadsdata</i> .....	45
3.5 DISKUSJON OG LEGEMIDDELVERKETS EGNE BEREGNINGER .....	46
<b>4 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV BUDSJETTMESSIGE KONSEKVENSER .....</b>	<b>46</b>
<b>5 KONKLUSJON .....</b>	<b>53</b>
<b>6 APPENDIKS A OVERSIKT STUDIER INNSENDT MTC .....</b>	<b>55</b>
<b>7 OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN .....</b>	<b>59</b>
<b>REFERANSER .....</b>	<b>63</b>

**LOGG**

Bestilling: ID2014\_007 Alemtuzumab (Lemtrada) – kost/nytte vurdering ved bruk som første og andrelinjebehandling

Legemiddelfirma: Sanofi Genzyme AS

Preparat: Lemtrada

Virkestoff: Alemtuzumab

Indikasjon: voksne pasienter med relapserende remitterende multippel sklerose (Relapsing Remitting Multiple Sclerosis – RRMS) med aktiv sykdom definert ved kliniske eller bildediagnostiske funn.

ATC-nr: L01XC04

Prosess: Analyse mottatt Statens legemiddelverk: 05-09-2014  
Saksbehandlingstid: 98 dager (maks 180)

Kliniske eksperter: Det har ikke vært behov for ytterligere kontakt med kliniske eksperter. Dette pga. nylig arbeid med andre RRMS legemidler. Rapporten er fagfellevurdert.

Legemiddelverkets  
Saksbehandlere: Fredrik Rustad Holmboe  
Pilar Martin Vivaldi



## 1 BAKGRUNN

### 1.1 MULTIPPEL SKLEROSE (relapserende- remitterende MS)

Multipel sklerose er en kronisk immun- mediert nevrologisk sykdom. Vanligvis er diagnosetidspunkt omkring 30 års alder. Sykdommen kan medføre en funksjonssvikt som gjenspeiles i en redusert livskvalitet. Det er høyere insidens og prevalens hos kvinner enn hos menn. Sykdomsprevalens i Norge estimeres å være cirka 200 tilfeller per 100.000 innbyggere [1]. Cirka 10000 pasienter lever per i dag med MS i Norge.

Det er to hovedgrupper sykdomsforløp; relapserende- remitterende multipel sklerose (RRMS) (ca 90%) og primær progressiv MS (PPMS) (ca. 10%). Uten behandling, vil over tid en betydelig andel av pasientene med RRMS utvikle sekundær progressiv MS (SPMS).

Det er kun pasienter med RRMS som er kandidater for sykdomsmodifiserende behandling og derfor er kun denne gruppen inkludert aktuelle legemiddeløkonomiske vurdering.

### 1.2 Behandling

#### 1.2.1 Behandling med alemtuzumab (Lemtrada)[7]

Lemtrada er indisert hos voksne pasienter med relapserende remitterende multipel sklerose (Relapsing Remitting Multiple Sclerosis – RRMS) med aktiv sykdom definert ved kliniske eller bildediagnostiske funn.

Behandling med Lemtrada bør initieres og overvåkes av en nevrolog som har erfaring med behandling av MS-pasienter.

#### Dosering

Anbefalt dose av Lemtrada er 12 mg/dag administrert som intravenøs infusjon i 2 behandlingssekvenser:

- Første behandlingssekvens: 12 mg/dag i 5 påfølgende dager (total dose 60 mg)
- Andre behandlingssekvens: 12 mg/dag i 3 påfølgende dager (total dose 36 mg) gitt 12 måneder etter den første behandlingssekvensen.

Pasienter bør behandles på forhånd med kortikosteroider umiddelbart før administrering av Lemtrada på hver av de 3 første dagene i hver behandlingssekvens. I kliniske studier ble pasienter forhåndsbehandlet med 1000 mg metylprednisolon de 3 første dagene av hver behandlingssekvens med Lemtrada.

I tillegg kan forhåndsbehandling med antihistaminer og/eller antipyretika før administrering av Lemtrada også vurderes.

Alle pasienter bør starte med oral profylakse mot herpesinfeksjon den første dagen av hver behandlingssekvens, og fortsette i minst 1 måned etter behandlingen med Lemtrada.

### 1.2.2 Behandling med komparator (flere)

Legemiddelfirma bruker Gilenya som hovedkomparator i den helseøkonomisk analysen. Som tilleggsanalyser brukes det også Tysabri og Rebif som komparatorer. Legemiddelverket er enig i valget av komparator både for hoved og tilleggsanalysene. Legemiddelverket henviser til SPC til disse tre legemidler for en utfyllende oversikt for behandling med disse tre legemidler.[8-10]

## 2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR ALEMTUZUMAB (LEMTRADA)

### 2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier

#### 2.1.1 RCT studiene

Ref. preparatomtalen og innsendt dokumentasjon fra firma [7, 11])

Sikkerhet og effekt av Lemtrada ble evaluert i 3 randomiserte, evaluerer-blindede, aktivkomparator studier med RRMS pasienter. (CAMMS223 (fase 2 studie), CARE-MS I og CARE-MS II).

I disse studiene ble Lemtrada sammenlignet smed Rebif 44 µg (IFNβ-1a) Kliniske studier med Lemtrada inkluderte ingen pasienter over 55 år. Det har heller ikke blitt fastslått om eldre pasienter responderer annerledes enn yngre pasienter. Det pågår en forlengelsesstudie (CAMMS03409) som har til hensikt å vurdere langtidseffekten for Lemtrada. [12, 13].

Co-Primære endepunkter i CARE-MS I o g CARE-MS II var:

- Årlig attackrate
- Vedvarende akkumulering av funksjonshemming (SAD)  $\geq 6$  måneder. Tid til debut av SAD ble definert som en økning på minst 1 poeng på EDSS-skalaen (Expanded Disability Status Scale) fra en EDSS-baselinskår  $\geq 1,0$  (1,5 poeng økning for pasienter med baseline-EDSS på 0) som vedvarte i 6 måneder.

Noen av de sekundære og tertiære endepunkter i CARE-MS I o g CARE-MS II var:

- Andel pasienter som er uten attack ved år 2
- Endring fra baseline i EDSS ved år 2
- Median % endring i MR-T2-lesjonsvolum
- Prosentendring fra i T2-hyperintense lesjonsvolum

- Pasienter med gadolinium-fremhevede lesjoner i løpet av år 2
- Median % endring i hjerneparenkymfraksjon
- Pasienter med nye eller voksende T2-lesjoner i løpet av år 2

I tabellene under (Tabell 2 og Tabell 3) beskrives pasient demografi og resultatene til viktigste endepunkter for CARE-MS I og CARE- MS II studiene.

**Tabell 2 studiedesign/ demografi CARE-MS I og CARE-MS II**

	<b>Studie 1</b>	<b>Studie 2</b>
<b>Studiens navn</b>	CAMMS323 (CARE-MS I)	CAMMS32400507 (CARE-MS II)
<b>Studiedesign</b>		
Sykehistorie	Pasienter med aktiv MS definert som minst 2 relapser i løpet av de 2 foregående årene.	
Oppfølging	2 år	
Studiepopulasjon	Behandlingsnaive pasienter	Pasienter med utilstrekkelig respons på tidligere behandling*
<b>Baselineegenskaper</b>		
Gjennomsnittlig alder (år)	33	35
Gjennomsnittlig/median sykdomsvarighet	2,0/1,6 år	4,5/3,8 år
Gjennomsnittlig varighet av tidligere MS-behandling ( $\geq 1$ legemiddel brukt)	Ingen	36 måneder
% fått $\geq 2$ tidligere MS-behandlinger	Ikke relevant	28 %
Gjennomsnittlig EDSS-skår ved baseline	2,0	2,7

\* Definert som pasienter som har opplevd minst 1 tilbakefall under behandling med betainterferon eller glatirameracetat etter å ha fått behandling med legemidlet i minst 6 måneder.

Tabell 3: Viktige kliniske endepunkter og MR endepunkter fra studiene CARE\_MS I og CARE-MS II

Tabell 3: Viktige kliniske endepunkter og MR-endepunkter fra studie 1 og 2				
	Studie 1		Studie 2	
Studiens navn	CAMMS323 (CARE-MS I)		CAMMS32400507 (CARE-MS II)	
Kliniske endepunkter	LEMTRADA 12 mg (N = 376)	SC IFNB-1a (N = 187)	LEMTRADA 12 mg (N = 426)	SC IFNB-1a (N = 202)
Relapsrate <sup>1</sup>				
Årlig relapsrate (ARR) (95 % CI)	0,18 (0,13, 0,23)	0,39 (0,29, 0,53)	0,26 (0,21, 0,33)	0,52 (0,41, 0,66)
Rateforhold (95 % CI) Risikoreduksjon	0,45 (0,32, 0,63) 54,9 (p < 0,0001)		0,51 (0,39, 0,65) 49,4 (p < 0,0001)	
Funksjonshemming <sup>2</sup> (Vedvarende akkumulering av funksjonshemming [SAD] ≥ 6 måneder <sup>1</sup> )				
Pasienter med 6-måneders SAD (95 % CI)	8,0 % (5,7, 11,2)	11,1 % (7,3, 16,7)	12,7 % (9,9, 16,3)	21,1 % (15,9, 27,7)
Hazard ratio (95 % CI)	0,70 (0,40, 1,23) (p = 0,22)		0,58 (0,38, 0,87) (p = 0,0084)	
Pasienter som er uten relaps ved år 2 (95 % CI)	77,6 % (72,9, 81,6) (p < 0,0001)	58,7 % (51,1, 65,5)	65,4 % (60,6, 69,7) (p < 0,0001)	46,7 % (39,5, 53,5)
Endring fra baseline i EDSS ved år 2 Estimat (95 % CI)	-0,14 (-0,25, -0,02) (p = 0,42)	-0,14 (-0,29, 0,01)	-0,17 (-0,29, -0,05) (p < 0,0001)	0,24 (0,07, 0,41)
<b>MR-endepunkter (0-2 år)</b>				
Median % endring i MR-T2-lesjonsvolum	-9,3 (-19,6, -0,2) (p = 0,31)	-6,5 (-20,7, 2,5)	-1,3 (p = 0,14)	-1,2
Pasienter med nye eller voksende T2-lesjoner i løpet av år 2	48,5 % (p = 0,035)	57,6 %	46,2 % (p < 0,0001)	67,9 %
Pasienter med gadolinium-fremhevede lesjoner i løpet av år 2	15,4 % (p = 0,001)	27,0 %	18,5 % (p < 0,0001)	34,2 %
Pasienter med nye hypointense T1-lesjoner i løpet av år 2	24,0 % (p = 0,055)	31,4 %	19,9 % (p < 0,0001)	38,0 %
Median % endring i hjerneparenkymfraksjon	-0,867 (p < 0,0001)	-1,488	-0,615 (p = 0,012)	-0,810
<p>1 Ko-primære endepunkter: ARR og SAD. Studien ble erklært som vellykket hvis minst ett av de to ko-primære endepunktene ble møtt.</p> <p>2 Tid til debut av SAD ble definert som en økning på minst 1 poeng på EDSS-skalaen (Expanded Disability Status Scale) fra en EDSS-baselineskår ≥ 1,0 (1,5 poeng økning for pasienter med baseline-EDSS på 0) som vedvarte i 6 måneder.</p>				

**Relevante utfallsmål brukt i den helseøkonomiske modellen:****Alvorlighetsgrad av tilbakefall**

I tråd med effekten på attackraten, viste analyser fra studie CARE-MS I at Lemtrada 12 mg/dag førte til:

- Signifikant færre alvorlige tilbakefall (61 % reduksjon, p = 0,0056) sammenlignet med IFNB-1a.

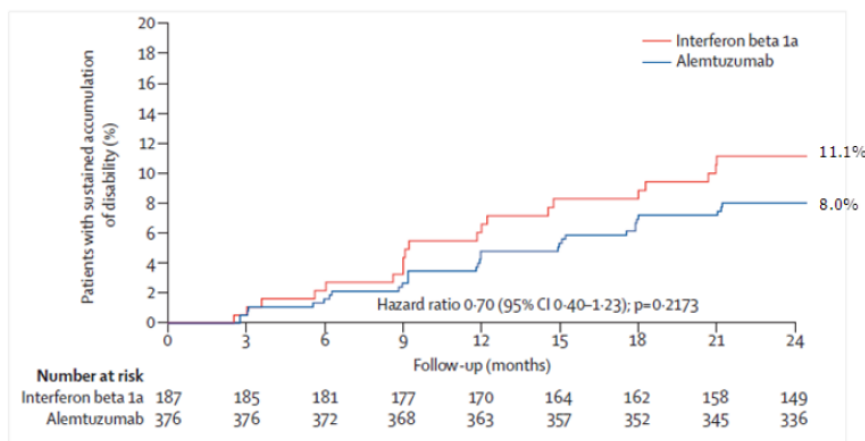
- Signifikant færre angrep som førte til steroidbehandling (58 % reduksjon,  $p < 0,0001$ ) sammenlignet med IFNB-1a.

Analysen fra studie CARE-MS II viste at Lemtrada 12 mg/dag førte til:

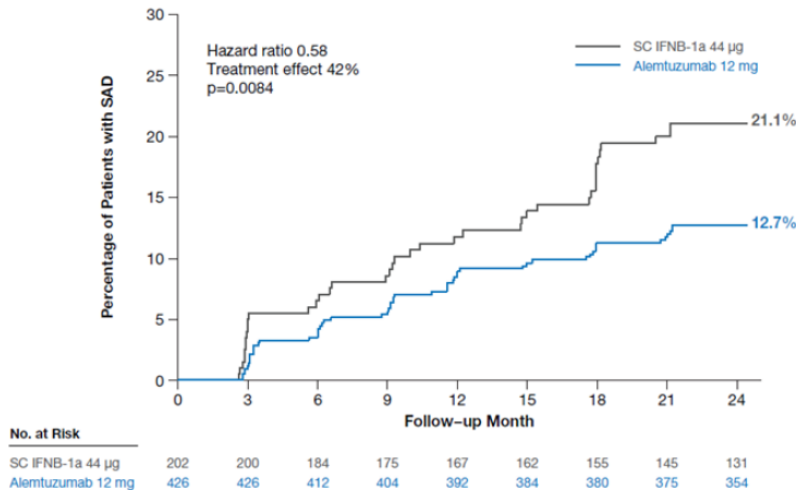
- signifikant færre alvorlige tilbakefall (48 % reduksjon,  $p = 0,0121$ ) sammenlignet med IFNB-1a.
- signifikant færre angrep som førte til steroidbehandling (56 % reduksjon,  $p < 0,0001$ ) eller sykehusinnleggelse (55 % reduksjon,  $p = 0,0045$ ) sammenlignet med IFNB-1a.

Figur 1 og Figur 2 viser til effekten på den vedvarende akkumulering av funksjonshemming (SAD) i CARE-MS I og II der tid til debut av SAD ble definert som en økning på minst 1 poeng på EDSS-skalaen (Expanded Disability Status Scale) fra en EDSS-baselineskår  $\geq 1,0$  (1,5 poeng økning for pasienter med baseline-EDSS på 0) som vedvarte i 6 måneder.

Figur 1: Tid til 6-måneders vedvarende akkumulering av funksjonshemming(SAD) i CARE-MS I



Figur 2: Tid til 6-måneders vedvarende akkumulering av funksjonshemming(SAD) i CARE-MS II



Source (Coles 2012c; Genzyme 2012b; Hartung 2013). SC IFNB-1a: subcutaneous interferon beta 1a (Rebif®); SAD: Sustained Accumulation of Disability. Note: alemtuzumab equals to Lemtrada®

### Vedvarende reduksjon av funksjonshemming (SRD)

Studien CARE-MS II viste at 29 % av pasientene som ble behandlet med Lemtrada, nådde SRD, mens bare 13 % av pasientene behandlet med subkutan IFNB-1a nådde dette endepunktet. Forskjellen var statistisk signifikant ( $p = 0,0002$ ).

### Fase 2-studien CAMMS223:

Denne studien evaluerte sikkerhet og effekt av Lemtrada hos pasienter med RRMS gjennom 5 år. Pasienter hadde en EDSS i området 0–3,0 og minst 2 kliniske MS-episoder i de foregående 2 årene, samt  $\geq 1$  gadolinium-fremhevet lesjon ved inklusjon i studien. Pasientene hadde ikke tidligere fått behandling mot MS.

Pasientene ble behandlet med Lemtrada 12 mg/dag ( $N = 108$ ) eller 24 mg/dag ( $N = 108$ ) administrert én gang per dag i 5 dager ved måned 0 og i 3 dager ved måned 12, eller subkutan IFNB-1a 44 µg ( $N = 107$ ) administrert 3 ganger per uke i 3 år.

Førtiseks pasienter fikk en tredje behandlingssekvens med Lemtrada 12 mg/dag eller 24 mg/dag i 3 dager ved måned 24.

### Ved 3 år reduserte Lemtrada

- Reduserte risikoen for 6-måneders SAD med 76 % (hazard ratio 0,24 [95 % CI: 0,110, 0,545],  $p < 0,0006$ ) sammenlignet med IFNB-1a.
- Reduserte ARR med 67 % (rateforhold 0,33 [95 % CI: 0,196, 0,552],  $p < 0,0001$ ) sammenlignet med subkutan IFNB-1a.
- Førte til signifikant lavere EDSS-skår (forbedret i forhold til baseline) gjennom 2 års oppfølging, sammenlignet med IFNB-1a ( $p < 0,0001$ ).

### Ved 5 år reduserte Lemtrada

- Risikoen for SAD med 69 % (hazard ratio 0,31 [95 % CI: 0,161, 0,598],  $p = 0,0005$ ) sammenlignet med IFNB-1a.

- ARR med 66 % (rateforhold 0,34 [95 % CI: 0,202, 0,569],  $p < 0,0001$ ) sammenlignet med subkutan IFNB-1a.

### **Bivirkninger**

Den helseøkonomiske analysen tar også hensyn til bivirkninger. Behandling med Lemtrada kan føre til dannelse av antistoffer og økt risiko for autoimmunmedierte lidelser som immunologisk trombocytopeni (ITP), thyreoideasykdommer eller i sjeldne tilfeller nefropatier (f.eks. antiglomerulær basalmembransykdom).

#### *2.1.2 Mixed Treatment Comparison (MTC)*

For å dokumentere effekten av Lemtrada i forhold til andre relevante immunmodulerende legemidler, sendte firmaet inn en «Mixed Treatment Comparison» (MTC). Denne er basert på en rekke studier som er gjengitt under punkt 6.

Hovedsakelig presenterer den fullstendige MTC rapporten effekten av Lemtrada i forhold til alle de andre relevante preparatene og placebo.

Legemiddelfirmaet har gjennomført en base case dataanalyse fra 36 av de 52 primære studier inkludert i det systematiske litteratursøket (52 studier ble valgt ut men 16 studier ble ekskludert grunnet mer enn 20% av pasientene hadde SPMS ved inklusjonstidspunktet).

I tillegg har firma gjennomført en tilleggsanalyse der kun studier fra år 2000 og 100% RRMS pasientpopulasjon inkluderes. Argumentet for å gjøre dette er for å redusere heterogeniteten som medfører å bruke alle utvalgte studiene fra litteratursøket. Dette mener Legemiddelverket er en feil tilnærming for å redusere heterogeniteten og kan bidra til en såkalt «cherry picking» effekt. Det finnes statistiske metoder for å håndtere heterogenitet i en MTC og Legemiddelverket foretrekker bruken av disse metodene fremfor å plukke ut utvalgte studier. Legemiddelverket vil ikke vurdere resultatene fra denne tilleggs analyse.

*Legemiddelverket er enig i valget av base case analysen fra MTC som input data i modellen.*

Kvantitative analyser er gjennomført for følgende variabler:

- ARR relativ risiko
- 3 måneders disability progression hazard ratio, basert på 3 måneders SAD definisjonen
- Andelen attackfrie pasienter målt som odds ratio
- 6 måneders disability progression hazard ratio, basert på 6 måneders SAD definisjonen. Dette utfallsmål har en del usikkerhet når det gjelder resultatene fra MTC. Dette fordi antall inkluderte studier er færre.
- Total behandlingsfracfall oddsrate. Dette brukes som inputdata i modellen
- Behandlingsfracfall oddsrate grunnet bivirkninger: Bivirkninger er lagt i den MTC i form av seponering på grunn av bivirkninger (discontinuation due to adverse

events, DAE heretter). Dette brukes ikke som inputdata i den helseøkonomiske modellen.

## 2.2 Legemiddelverkets vurdering av tilsendt klinisk dokumentasjon

### 2.2.1 Relevans for søknaden (PICO)<sup>1</sup>

#### Studiepopulasjon i forhold til omsøkt pasientgruppe

Pasientpopulasjon fra RCT-ene er i samsvar med den som antas å bruke Lemtrada i norsk klinisk praksis.

Pasientpopulasjon fra MTC anses også å være i henhold til den som antas å bruke Lemtrada i norsk klinisk praksis

#### Intervensjon i forhold til klinisk praksis

Intervensjonen er i samsvar med norsk klinisk praksis.

Antall pasienter som trengte en tredje behandlingssekvens i år 3 var ca. 20 % [12].

#### Komparator i forhold til klinisk praksis

Legemiddelverket er enig i valg av komparatorerne (Tysabri, Gilenya og Rebif).

Legemiddelfirma har valgt å bruke Rebif dosert som 44 µg som en komparator istedenfor andre interferoner eller Copaxone. Dette fordi RCT har dette preparatet som aktiv sammenligningsarm. I tillegg er det generelt akseptert at effekten og sikkerhetsprofil for preparatene brukt i førstelinjebehandling er ganske lik og det er pris som hovedsakelig utgjør en forskjell.

Legemiddelverket godtar tilnærmingen.

I den senere tiden har flere preparater innen førstelinjebehandling kommet på det norske markedet (Tecfidera og Aubagio). Det er rimelig å anta at muligens disse preparatene kommer til å ta en større del av markedet og i en senere tid blir mer aktuelle som komparatorer for preparater som brukes i annenlinjebehandling. Legemiddelverket anser som rimelig å ikke bruke disse som komparatorerne p.t. Det er allikevel tilrettelagt i den innsendte modell for at analyser med data for Aubagio og Tecfidera kan gjennomføres, men det er ikke gitt at sammenlikning mot disse sistnevnte enkelt kan foretas i modellen.

#### Resultater/utfallsmål (endepunkter)

Benyttede utfallsmål i RCT-ene, vist i avsnitt 2.1.1, er i henhold til EMAs krav for å vise effekt for MS preparatene. Legemiddelverket anser utfallsmålene som relevante.

---

<sup>1</sup> Patients, Intervention, Comparator, Outcome



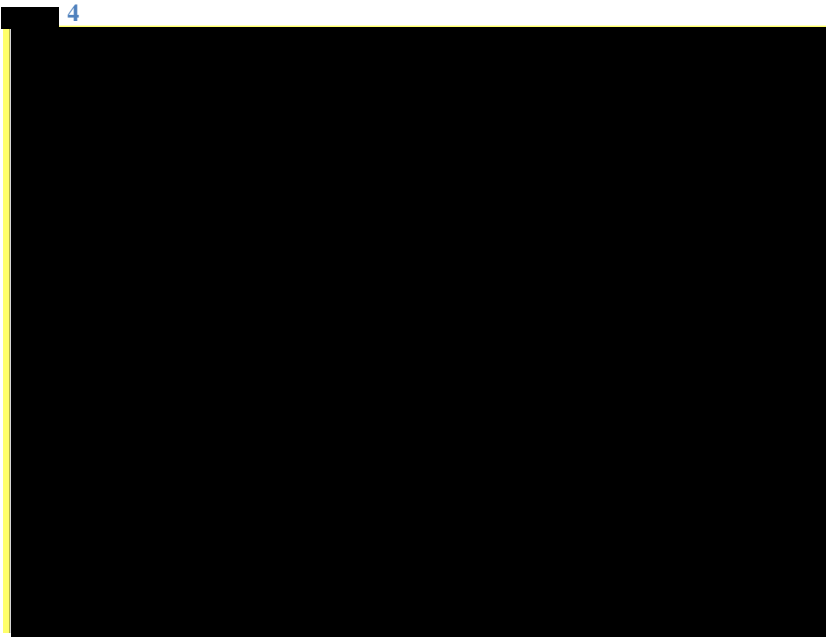
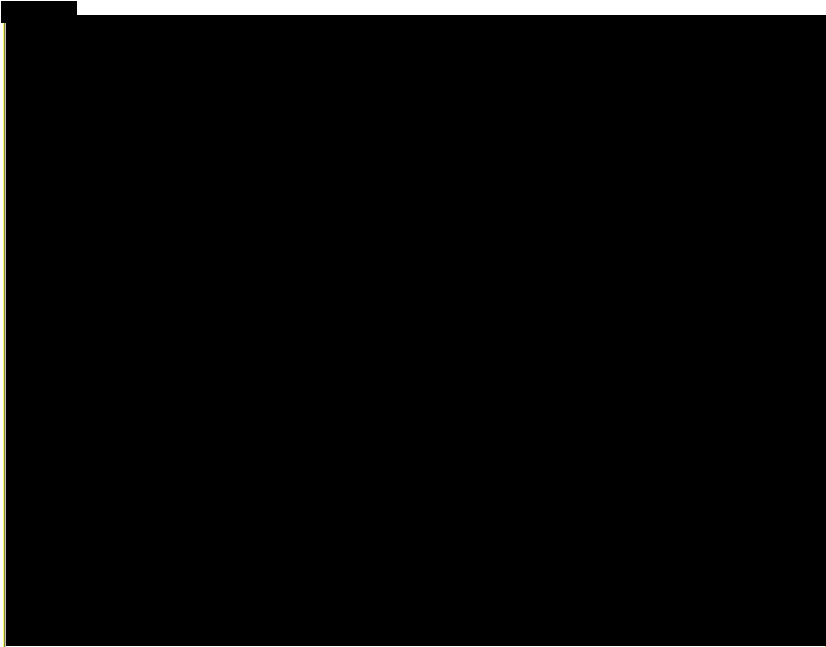
Det savnes dokumentasjon på harde endepunkter som for eksempel dødelighet og langtidsbivirkninger.

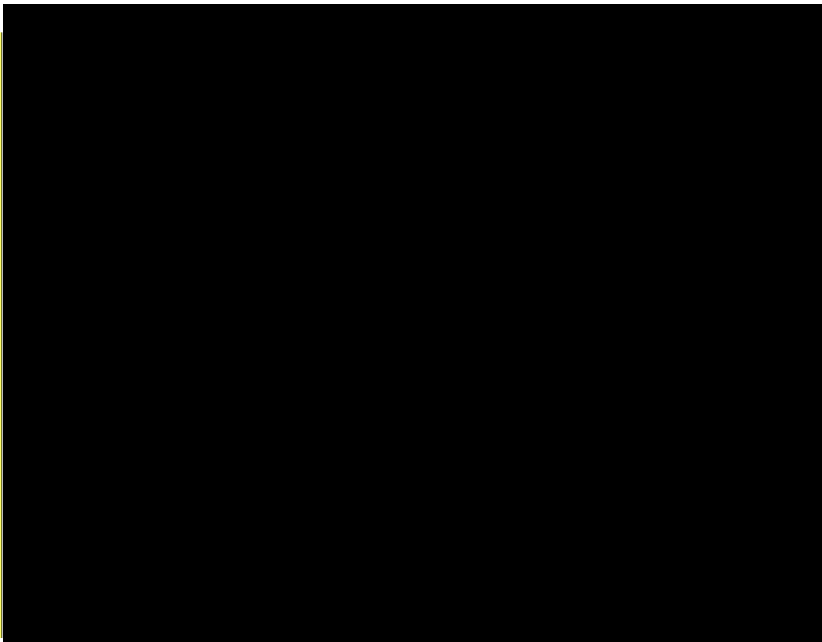
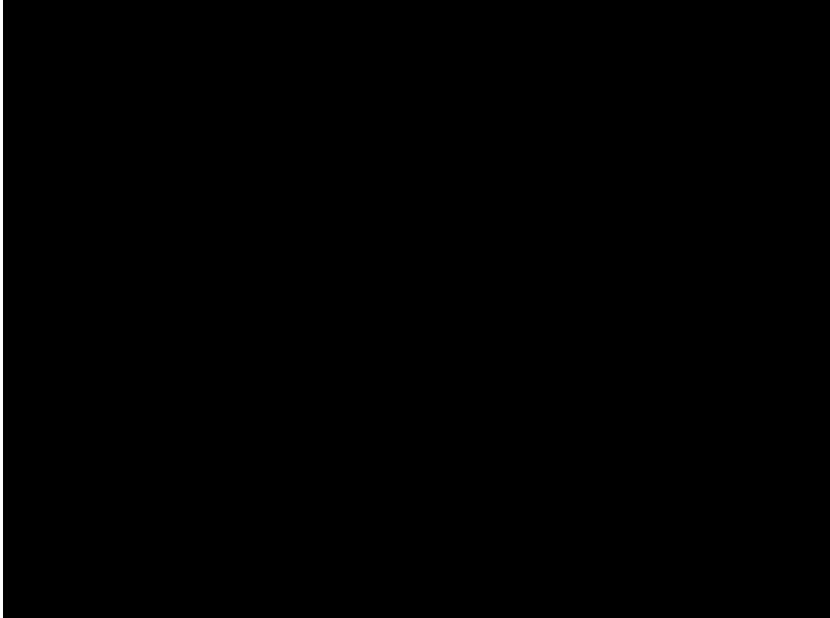
Firmaet bruker i den helseøkonomiske analysen data fra MTC som anvist avsnitt 2.1.2. Legemiddelverket har vurdert MTC og har følgende kommentarer (av betydning for utfallet). Hensikten med en MTC er å styrke resultatene funnet i kliniske studier ved å bruke informasjon fra lignende studier (forutsatt at disse er like nok for å kunne sammenstille informasjonen).

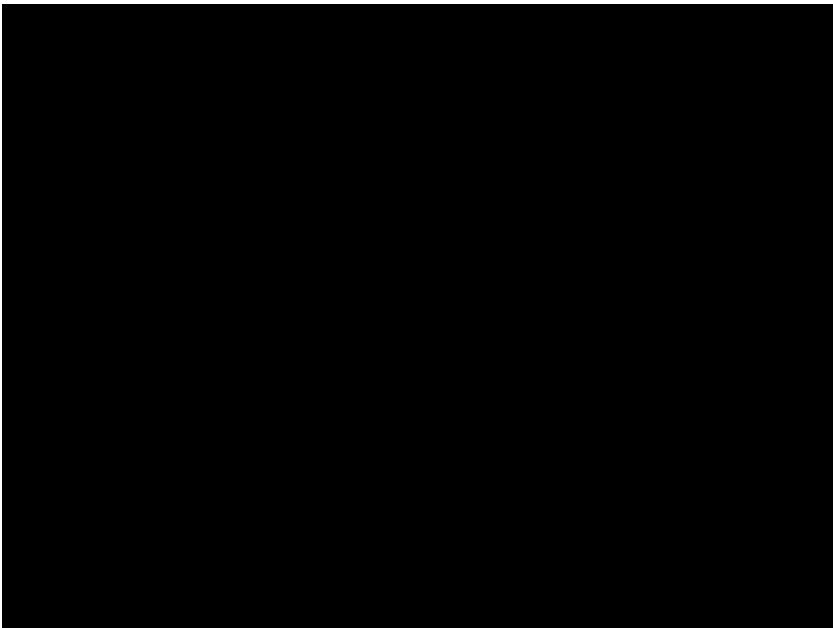
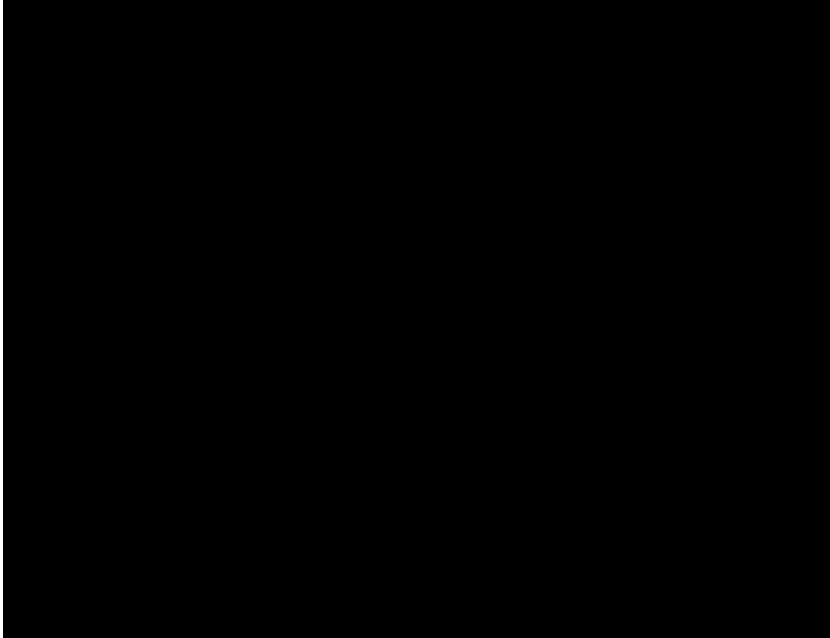
Det er en del heterogenitet og usikkerhet tilknyttet til en MTC. Legemiddelfirmaet har forklart på en ryddig måte hvordan heterogeniteten er blitt håndtert. Legemiddelverket vil ikke gå inn i detaljene i den statistiske metoden men anser resultatene som robuste nok til å brukes som inputdata i den helseøkonomiske modellen, tross den usikkerheten som en MTC kan medføre fremfor direkte sammenlikninger. Dette også fordi Legemiddelverket er enig i tilnærmingen å bruke Gilenya som hovedkomparator samt Tysabri og Rebif i sensitivitetsanalyser.

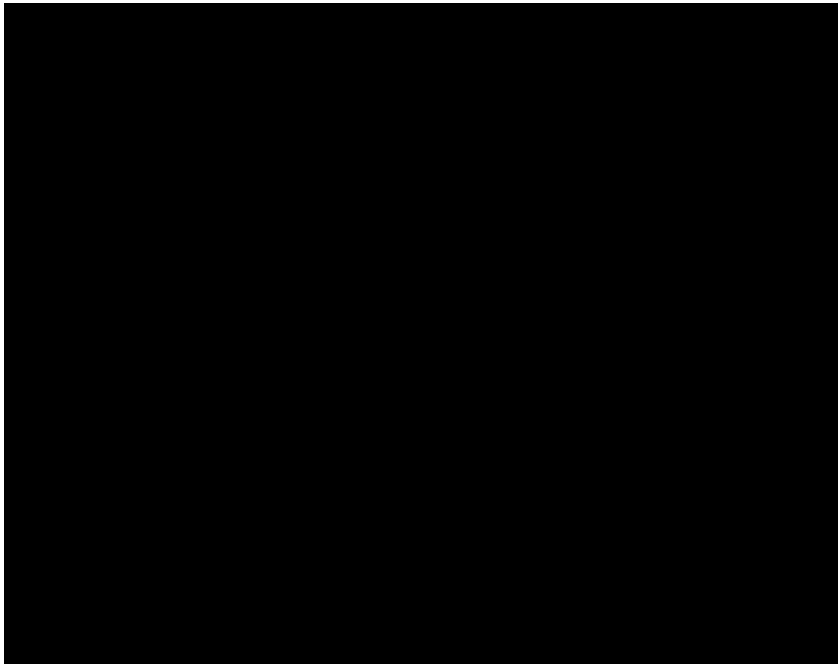
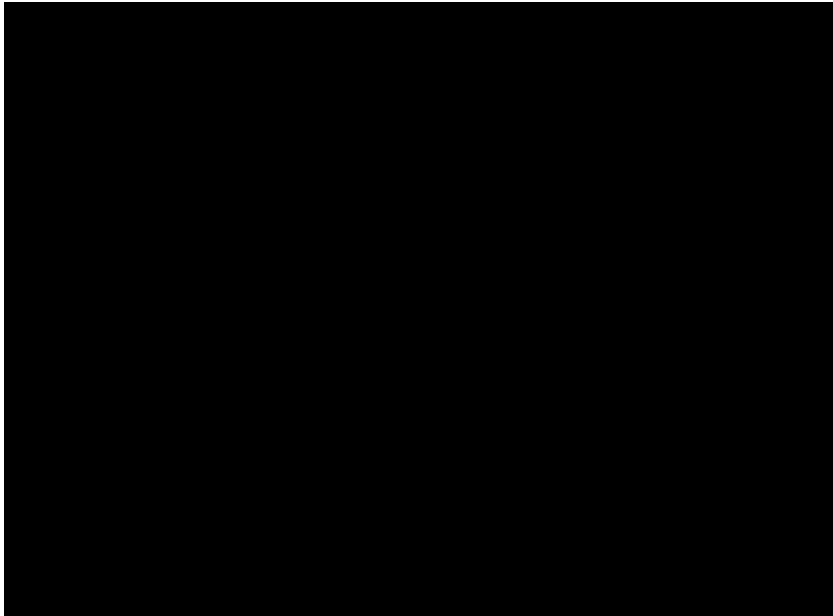
I figurene under (Figur 3, Figur 4, Figur 5, Figur 6, Figur 7, Figur 8, Figur 9 og Figur 10) vises resultatene fra MTC på de mest relevante brukte utfallsmål i den helseøkonomiske modellen, både mot placebo og andre DMT. Legg merke til at Figur 9 og Figur 10 representerer et positivt utfallsmål (pasienter uten attack odds rate) og derfor er det gunstig for behandling sammenlignet med komparator (aktiv komparator i Figur 9 eller placebo i Figur 10) at punktestimatene ligger til høyre for y-aksen.

Resultatene som vises er punktestimat med kredibilitetsintervaller (CrI). Dette er resultatet av å bruke en bayesiansk statistisk metode istedenfor en frekventistisk metode (der konfidensintervaller brukes). CrI gir sannsynligheten (95% oftest) for at resultatet er et sted i intervallet og punkt estimatet representerer oftest gjennomsnittet eller median.









### *2.2.2 Kvalitet av dokumentasjonen*

Innsendt dokumentasjon fra Lemtrada RCT

- Er relevant for den pasientpopulasjon som antas å bruke Lemtrada.
- Anses relevant for intervensjonen som vurderes og i henhold til norsk klinisk praksis.
- Anses som godt nok til å dokumentere effekt- og sikkerhetsdata for Lemtrada.

Innsendt dokumentasjon fra Lemtrada MTC

- Legemiddelverket anser sammensetting av studier og statistisk metode brukt i MTC som robust nok til å kunne bruke disse data i den helseøkonomiske modellen.

### 3 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE AV ALENTUZUMAB (LEMTRADA)

#### 3.1 Modell, metode og forutsetninger

Legemiddelfirmaet har sendt inn en hovedanalyse der komparator er legemiddelet Gilenya. I tillegg har legemiddelfirmaet sendt to sensitivitetsanalyser der komparatorene er Tysabri og Rebif 44µg. Dette innebærer at pasientpopulasjonene det kan henvises til er både de som bruker immunmodulerende preparater som førstelinje (naivbehandling pasienter) og andrelinjebehandling.

Det brukes to tilnæringer for å evaluere Lemtradas kostnadseffektivitet:

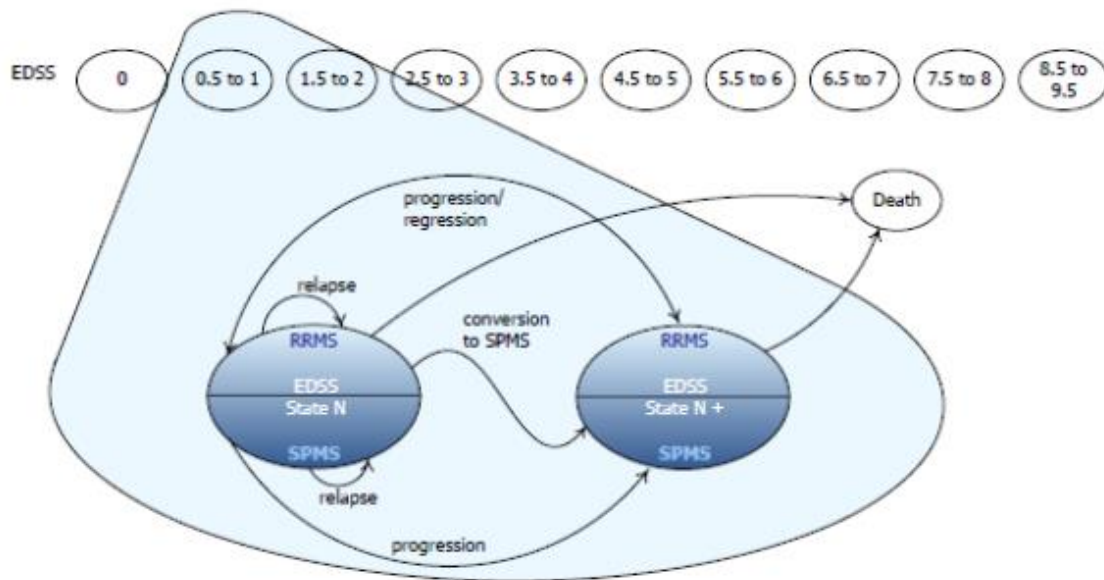
1. Direkte analyse: Den kan kun brukes når Rebif er komparator valget. Input data i denne modellen er data fra fase III RCT for Lemtrada, der Rebif er aktiv komparator. Når man bruker denne tilnærmingen kan pasientene bevege seg fra et høyere EDSS trinn til et lavere.
2. Natural history model (indirekte analyse heretter): Den bruker MTC som inputdata og kan brukes på alle komparatorer (Tysabri, Gilenya og Rebif). I denne tilnærmingen kan pasientene ikke bevege seg til lavere EDSS trinn. I tillegg kan man under denne forutsetningen velge mellom en delt RRMS og SPMS pasientpopulasjon (denne analysen er vist skjematisk under i Figur 11) eller kombinert RRMS og SPMS pasientpopulasjon. Det er denne indirekte analyse som anvendes til å vurdere Lemtradas kostnadseffektivitet som andrelinjebehandling.

I analysen benyttes en Markov modell hvor pasientene kan flyte mellom ulike trinn av funksjonshemming basert på en modell av Chilcott et. al [14], kalt «ScHARR<sup>2</sup>-modellen». Her blir ulike helsestadier definert etter Kurtzkes EDSS skala [15] med ett års sykluslengde. Firmaets modell har ti trinn for økende nivå av EDSS opp til og med EDSS 9.5 for både RRMS og SPMS. EDSS 10 tilsvarer død som følge av MS. Død er inkludert i modellen som et absorberende trinn som det er mulig å ende i uavhengig av hvor i modellen pasienten befinner seg.

---

<sup>2</sup> School of Health of Related Research

Figur 11: Skjematisk forklaring av indirekte modellen



Note: EDSS: Expanded Disability Status Scale; RRMS: Relapsing Remitting Multiple Sclerosis, SPMS: Secondary Progressive Multiple Sclerosis

I den indirekte analysen entrer pasientene modellen basert på en baseline EDSS-trinn i RRMS. Deretter kan de enten forbli på EDSS-trinnet de er på, flyttes til høyere EDSS-trinn, eller progrediere til SPMS, men ikke bevege seg til lavere EDSS-trinn. Dersom de progredierer til SPMS antas det at de går opp ett trinn i EDSS [16]. Og som for RRMS kan de enten forbli på EDSS-trinnet de er på eller flyttes til høyere EDSS-trinn, men ikke bevege seg til et lavere EDSS-trinn. Når en pasient når SPMS avsluttes også immunmodulerende behandling.

Sannsynligheten for å progrediere er basert på overgangssannsynligheter som kan velges fra forskjellige kilder. I base-case er det valgt datasett fra London Ontario register for MS (heretter kalt London Ontario) og AFFIRM fase III studie for Tysabri [17, 18] for sykdomsprogresjon innen RRMS, London Ontario for SPMS og overgang fra RRMS til SPMS.

Naturlig attack-rate hentes fra Patzold [19].

Effektdata fra MTC virker inn på disse overgangssannsynlighetene i modellen gjennom forskjell i hasard-raten sammenlignet med placebo. En vedvarende effekt av tiltakene ble modellert utover studieperioden for både progresjon og attackrate.

Modellen benytter ett-års sykluser og har en tidshorisont på 20 år.

Kostnad og QALY per pasient er avhengig av tiden i de ulike EDSS-trinnene, insidensen av angrep og bivirkninger av behandlingen. Alle disse er igjen avhengig av ulike behandlinger og tid på disse. Ingen av behandlingene ble modellert til å ha effekt på

overgangen fra RRMS til SPMS. En høyere EDSS status medfører en lavere QALY samt en høyere kostnad.

En oppsummering av nøkkelkarakteristikkene vises i tabellen under:

Figur 12: Oversikt over den helseøkonomiske modellen

Summary	Description
Type of economic analysis	Cost-utility analysis
Intervention	Lemtrada®
Comparators included in the model	Gilenya® (base-case, second-line), Tysabri® (second-line), Rebif® 44mcg (first-line)
Study population	Adult population with RRMS
Setting	Norway
Health states	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EDSS states 0-9, in RRMS</li> <li>• EDSS states 0-9, in SPMS</li> <li>• Death (Due to natural causes and due to MS [EDSS 10])</li> </ul>
Outcomes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Disaggregated and total QALYs</li> <li>• Disaggregated and total costs</li> <li>• LYG</li> <li>• Number of relapses avoided (stratified by requiring or not requiring hospitalization)</li> <li>• Years without cane/wheelchair use</li> <li>• Cost per QALY</li> <li>• Cost per LYG</li> <li>• Cost per relapse avoided (aggregate and split by with and without hospitalization)</li> <li>• Cost per year without cane use</li> </ul>

### 3.1.1 Analyseperspektiv

I hovedanalysen benytter søkeren et begrenset samfunnsperspektiv, der produksjonsvirkninger for både pasienter og for pårørende er inkludert, og også reduksjon i helsenytt for pårørende. Dette mener søker er relevant da RRMS er en sykdom som til dels innebærer betydelig grad av funksjonshemming og dermed også behov for bistand fra pårørende. Søker har også gjort det mulig å benytte et betalersperspektiv. I firmaets betalersperspektiv:

Inkluderes ikke reduksjon i helsenytt for pårørende

Inkluderes kun direkte kostnader

Inkluderes produksjonsvirkninger for pårørende likevel som følge av kilden for disse, se avsnitt 3.1.5

#### Pasientpopulasjonen

Pasientpopulasjon brukt i modellene (enten hoved analysen eller sensitivitetsanalysene) er beskrevet i Tabell 4. Disse pasientpopulasjonene stammer fra RCT for Lemtrada, London Ontario, AFFIRM ITT og MTC.

Det som refereres til som "Pooled (all) RRMS" representerer data fra behandlingsnaive pasienter fra studiene CARE-MS I og CAMMS 223 samt allerede behandlet pasienter CARE-MS II studie.



Tabell 4: pasientpopulasjon i de tre forskjellige scenarier

Population	Definition	Analysis option	Data source used
Pooled (all) RRMS (base-case)	All patients with diagnosed RRMS	Direct analysis (Rebif® only)	<ul style="list-style-type: none"> <li>CARE-MS I and CARE-MS II clinical trial data (pooled)</li> </ul>
		Natural history	<ul style="list-style-type: none"> <li>Natural history progression: London Ontario (all RRMS) + AFFIRM ITT</li> <li>Efficacy based on MTC</li> </ul>
Treatment-naïve	Patients with early, active relapsing-remitting MS (onset within the last 5 years, with an EDSS score $\leq 3$ ) who have not been previously treated with MS therapies other than steroids (CARE-MS I)	Direct analysis (Rebif® only)	<ul style="list-style-type: none"> <li>CARE-MS I</li> <li>Efficacy based on trial-based transition matrices</li> </ul>
		Natural history	<ul style="list-style-type: none"> <li>Natural history progression: London Ontario (all RRMS) + AFFIRM ITT</li> <li>Efficacy based on MTC</li> </ul>
Treatment-experienced	Patients with EDSS score $\leq 5$ , who have relapsed on interferon-beta or glatiramer acetate therapy (CARE-MS II)	Natural history	<ul style="list-style-type: none"> <li>Natural history progression: London Ontario (all RRMS) + AFFIRM ITT</li> <li>Efficacy based on MTC</li> </ul>

Pasient demografiske kjennetegn er beskrevet i Tabell 5 og anses som relevant.

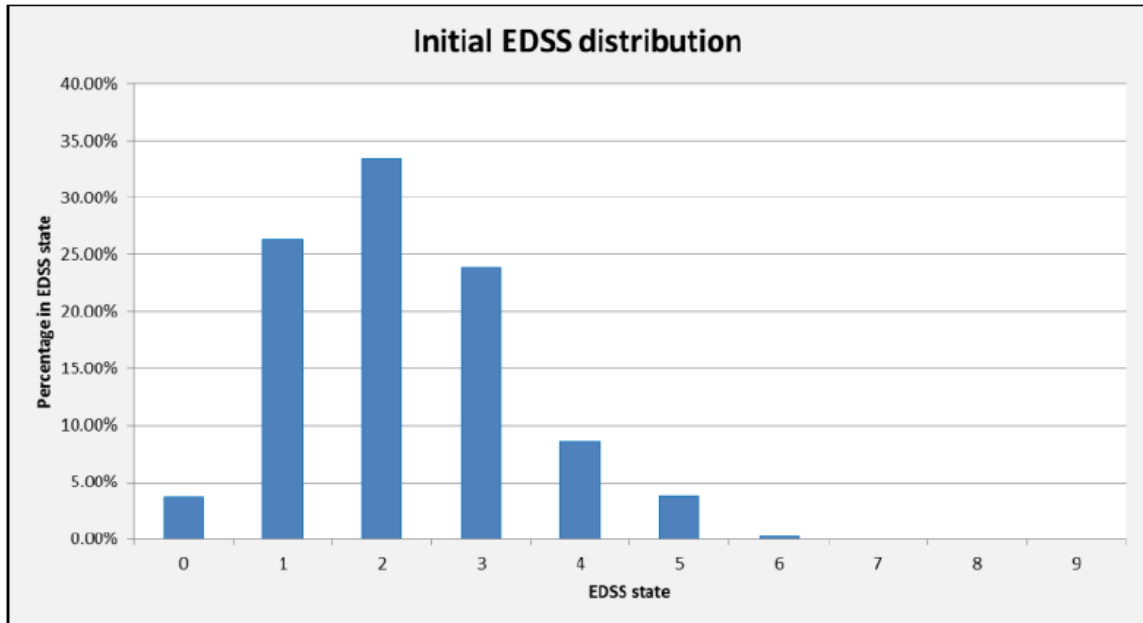
Tabell 5: Pasient demografiske kjennetegn

Demographic parameter	CARE-MS I (treatment-naïve)	CARE-MS II (treatment-experienced)	Pooled
Mean starting age (years)	33.1	35.1	34.92
Female: male ratio	1.84	2.00	1.93

Source: (Genzyme 2012)

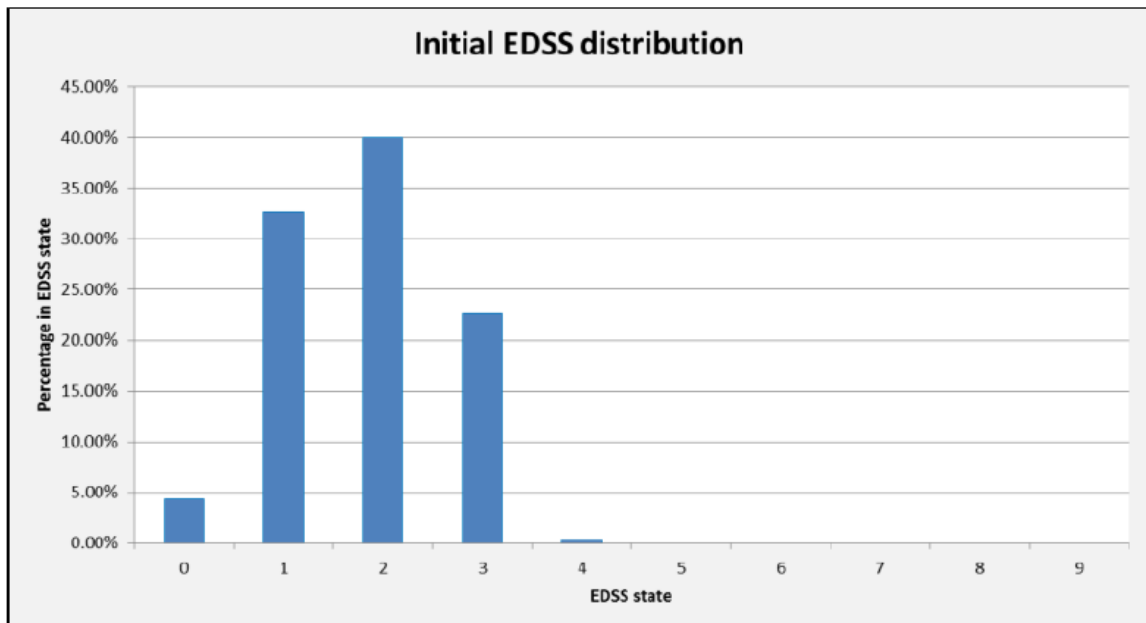
EDSS distribusjonene er beskrevet i Figur 13, Figur 14 og Figur 15.

Figur 13: Initial EDSS distribution of RRMS patients – pooled



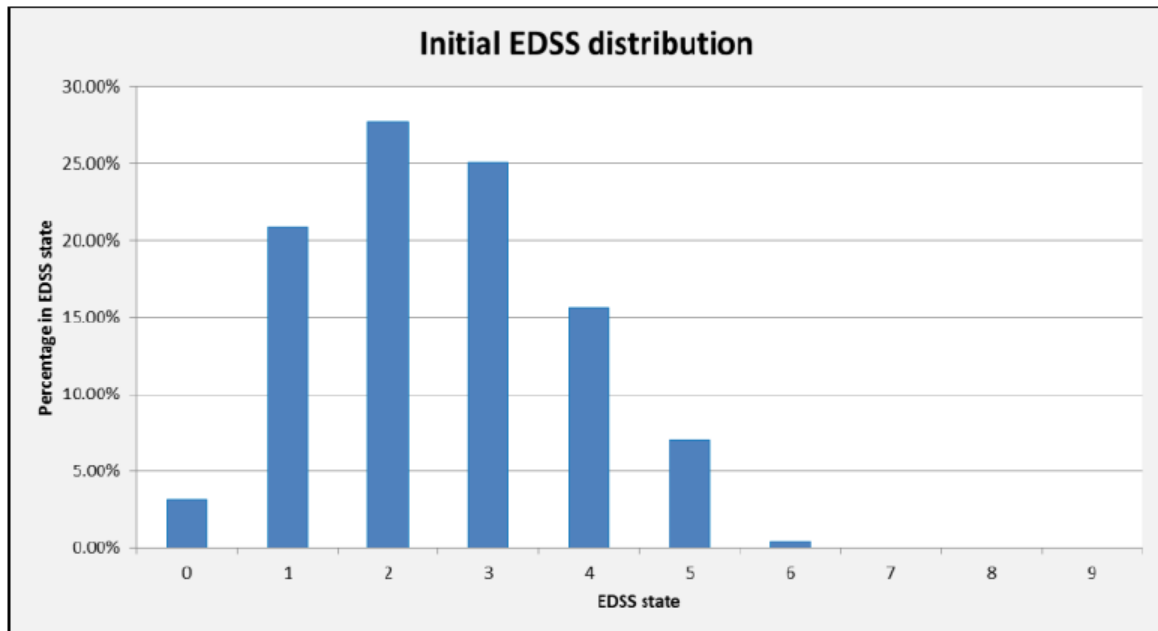
Source: (Genzyme 2012)

Figur 14: Initial EDSS distribution of RRMS patients – treatment-naïve



Source: (Genzyme 2012)

Figur 15: Initial EDSS distribution of RRMS patients – treatment-experienced



Source: (Genzyme 2012)

Med dette datagrunnlag anser Legemiddelverket at pasientpopulasjon er i samsvar med den som antas å bruke Lemtrada i norsk klinisk praksis, enten i den valgte hovedanalysen (der Lemtrada antas å bli brukt som andrelinjebehandling og fortrenger Gilenya) eller i tilleggssanalsene, der Lemtrada antas å fortrenge Tysabri (andrelinjebehandling) eller Rebif (førstelinje).

### 3.1.2 Intervensjon

Intervensjon er Lemtrada 12 mg som følger:

Tabell 6: Dosering for Lemtrada

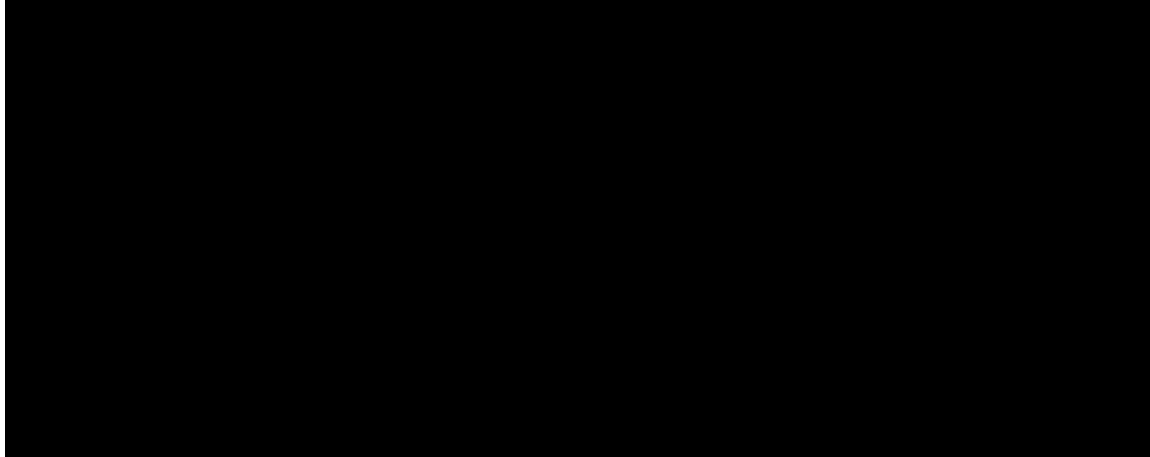
	Lemtrada
Dosering	12 mg/dag i 5 påfølgende dager, 12 mg/dag i 3 påfølgende dager
Antall doser per år	5 det første året og tre i påfølgende år

Den er i henhold til preparatomtale og klinisk praksis.

Det er en viss usikkerhet over hvor mange behandlingssekvenser enkelte pasienter kan trenge (hvis mer enn tre) i norsk klinisk praksis. Dette er vanskelig å forutse siden Lemtrada kun har vært i bruk i klinisk praksis noen måneder.

Basert på data fra RCT studiene har legemiddelfirma brukt følgende tilnærming (Tabell 7).

Tabell 7 Andel pasienter i behandling



### 3.1.3 Komparator

Gilenya: Dosering brukt i modellen er i henhold til preparatomtale og klinisk praksis.

Tysabri: Dosering brukt i modellen er i henhold til preparatomtale og klinisk praksis.

Rebif: Dosering brukt i modellen er i henhold til preparatomtale og klinisk praksis.

Tabell 8: Dosering for komparatorene

	Gilenya	Tysabri	Rebif
Dosering	1 tablet once a day	300 mg 1 x every 4 weeks	44 mcg/0.5 ml 3 ganger i uken
Antall doser per år	364*	13	156

### 3.1.4 Effekt, bivirkninger og helse nytte (input data)

Den helseøkonomiske analysen benytter i stor grad data fra MTC som input for å belyse Lemtradas effekt sammenlignet med komparatorene. Effektdata som brukes er i forhold til placebo for både intervensjon og komparatorene der data fra MTC brukes.

#### 3.1.4.1 Effekt

I modellen er det hovedsakelig tre effektmål som er sentrale for analysen.

- Effekten på ARR
- Effekten på sustained disability progression (eller SDA3). Dette er målt som sustained disability progression confirmed at 12 weeks
- Frafall

#### ARR

Når det gjelder ARR har Legemiddelverket forsøkt å finne ut hva som er den mest brukte definisjon av ARR ved å spørre oppnevnte kliniske eksperter (det henvises til

Legemiddelverkets rapport for Tecfidera [20]. Dette fordi definisjonen på ARR varierer til en viss grad. Oppsummert kan det sies at i Norge defineres ARR som (gjennomsnittlig) antall angrep per år per pasient. En andel av pasientene som opplever angrep vil måtte innlegges til behandling. Fordelingen av innleggelse eller ikke er hentet fra FREEDOMS studie, Haas 2011 [21] og vises i Tabell 9.

**Tabell 9: Innleggelsesandel ved angrep ved natural history forløp**

Probability of Relapse:	Percentage
Requiring hospitalization	40.7%
Not requiring hospitalization	59.3%

Det er den relative angrep raten for hver behandling sammenlignet med placebo som fører til sykehusinnleggelse vises i Tabell 10:

**Tabell 10: Relativ angrep rate som fører til sykehusinnleggelse sammenlignet mot placebo. Data fra RCT**



### **Sustained disability progression confirmed at 12 weeks (SAD3)**

Det er knyttet en del usikkerhet til dette utfallsmålet. Dette er delvis på grunn av definisjonen av sustained disability progression kan variere fra studie til studie. I tillegg anses en periode på 12 uker som for kort til å etablere en endring i EDSS. Det er hasardratene versus placebo fra MTC som brukes som input data for SAD3 i modellen. Disse hasardratene, vist i Tabell 11, modifierer sannsynlighetene for å progrediere til et høyere EDSS trinn.

**Tabell 11: Hasardratene versus placebo for SAD3**



### **Frafall**

Modellen tar også hensyn til behandlingsfracfall. Frafall inkluderer at pasientene må bytte behandling på grunn av manglende effekt, også over tid.

I modellen blir det ikke brukt en egen fracfallsrate for Lemtrada. Dette fordi andel pasienter som behandles med Lemtrada kontrolleres gjennom et doseringsskjema (vist i Tabell 12),

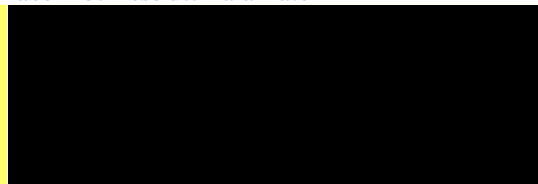
der frafall antas inkludert. Legemiddelverket mener at Tabell 12 ikke forklarer hvor mange pasienter som slutter å bruke Lemtrada på grunn av at den ikke har den ønskede effekten eller på grunn av at den fortsatt har en effekt og pasientene ikke trenger flere sekvenser etter 3, 4 eller 5 år.

**Tabell 12: Andel pasienter/år som er behandlet med Lemtrada**



Den absolutte frafallsraten brukt i modellen (for komparatorene) vises i Tabell 13. Den er kalkulert basert på odds for frafall for placebo fra FREEDOMS studien [22] sammen med den relative frafallsraten for komparatorene fra MTC. Frafallsraten for komparatorene er konstant over tiden, noe som kan virke litt i disfavør for Lemtrada.

**Tabell 13: Absolutt frafallrate**



## Mortalitet

Effekten på mortalitet er innarbeidet i modellen ved bruk av MS spesifikke mortalitetsmultiplikatorer [23], over mortalitetsratene for den generelle norske populasjonen (SSB). Mortalitetsmultiplikatorene vises i tabellen under.

**Tabell 14: Mortalitets multiplikatorer etter EDSS status og MS type**

MS Type	EDSS 0	EDSS 1	EDSS 2	EDSS 3	EDSS 4	EDSS 5	EDSS 6	EDSS 7	EDSS 8	EDSS 9
RRMS	1	1.432	1.600	1.637	1.674	1.842	2.273	3.097	4.447	6.454
SPMS	1	1.432	1.600	1.637	1.674	1.842	2.273	3.097	4.447	6.454

Source: (Pokorski 1996)

### **3.1.4.2 Bivirkninger**

Når det gjelder bivirkningene for behandlingsalternativene, er det kun inkludert der det finnes minst en 4% forskjell mellom den enkelte behandling og placebo og/eller er blitt inkludert i andre HTA søknader. Tabell 15 viser til bivirkningene som er brukt i modellen og varighet

Infusjonsrelaterte bivirkninger gjelder kun for Lemtrada. Disse vises i Tabell 16.

Tabell 15

Treatment	Adverse events	Probability	Duration	Justification for inclusion	Source	Treatment	Adverse events	Disutility value	Source	Notes and assumptions				
<b>Lemtrada®</b>	Infusion-associated reaction	90 %	24 hours	Most significant adverse events according to available Phase III data	(Genzyme 2012)	<b>Lemtrada®</b>	Infusion-associated reaction	-0.011	(Boye 2011)	Sourced from study evaluating diabetes population				
		Probability adjusted by number of administrations per year (see below)												
	Respiratory infection	29.43%	2 weeks				Respiratory infection	-0.33	(van Hoek 2011)	Assumed same as disutility value for influenza-like symptoms				
		8.62%												
	Urinary tract infection	10.67%	2 weeks				Urinary tract infection	-0.100	(Biogen Idec 2006)	Based on Tysabri® NICE submission				
		9.50%												
	Hypothyroidism	35.45%	1 year				Hypothyroidism	-0.0005	(Sullivan 2006)	Based on Acquired hypothyroidism ICD-9 244				
		37.57%												
	Basedow's disease	26.98%	1 year				Hyperthyroidism	-0.0224	(Sullivan 2006)	Based on Other disorders of the thyroid ICD-9 246				
		0.40%												

Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.



Treatment	Adverse events	Probability	Duration	Justification for inclusion	Source	Treatment	Adverse events	Disutility value	Source	Notes and assumptions
	ITP (Observation only)	13.33%	1 week				Immune thrombocytopenia purpura (ITP) (all treatment groups)*	-0.09	(McMillan 2008)	--
		46.67%								
	ITP (Steroids and immunoglobulin)	13.33%	1 month							
		20.00%								
	ITP (Steroids and Splenectomy)	6.67%	1 year							
Good pasture's syndrome	0.000%									
	Good pasture's syndrome						Good pasture's syndrome	-0.29	(Brennan 2007)	Based on end-stage renal disease
<b>Gilenya®</b>	Macular oedema	0.23%	3 months	Included in previous HTA submission	(Novartis Pharmaceuticals UK Ltd 2011) based on clinical expert indication Duration derived from Gilenya® HTA submission:	<b>Gilenya®</b>	Macular oedema	-0.04	(Novartis Pharmaceuticals UK Ltd 2011)	Derived from clinical expert opinion
	Atrioventricular block, first degree	0.12%	24 hours				Atrioventricular block, first degree	-0.289		
	Atrioventricular block, second degree	0.12%	24 hours				Atrioventricular block, second degree	-0.289		
	Severe infection	1.2%	2 weeks				Severe infection	-0.145		
				Discussed but not included in analysis in previous HTA	(Novartis Pharmaceuticals UK Ltd 2011) based on clinical expert				(Biogen Idec 2006; van Hoek 2009; van Hoek 2011)	Weighted disutility of respiratory infection (67%), herpes

Treatment	Adverse events	Probability	Duration	Justification for inclusion	Source	Treatment	Adverse events	Disutility value	Source	Notes and assumptions
				submission	indication Includes herpes infection, respiratory infection, UTI, and influenza-like symptoms; Distribution of infection types derived from (Kappos 2010)					infection (10%), influenza-like infection (15%) and UTI (9%) based on FREEDOMS trial (Kappos 2010) UTI and respiratory infection disutility sourced from NICE Tysabri® submission, herpes disutility sourced from Van Hoek 2009 and influenza disutility from Van Hoek 2011
	Bronchitis	4.08%	1 weeks	At least 4% difference between treatment and placebo	(Kappos 2010) Duration derived from: (NHS Choices 2012)		Bronchitis	-0.33	(van Hoek 2011)	Assumed same as disutility value for influenza-like symptoms
	Back pain	6.07%	2 weeks		(Kappos 2010):		Back pain	-0.0455	(Sullivan 2006)	Based on ICD-9 724 Back

Treatment	Adverse events	Probability	Duration	Justification for inclusion	Source	Treatment	Adverse events	Disutility value	Source	Notes and assumptions
										Disorder
	Diarrhoea	6.07%	2.5 days		(Kappos 2010):Duration derived from:(NHS Choices 2011)		Diarrhea	-0.047	(Nafees 2008b)	Sourced from small cell lung cancer study
<b>Tysabri®</b>	Anaphylactic reaction	0.72% year 1 0.08% year 2+	1 week	Included in previous HTA submission	(Biogen Idec 2006) based on data from AFFIRM trial (Polman 2006)	<b>Tysabri®</b>	Anaphylactic reaction	-0.25	(Biogen Idec 2006)	Derived from clinical expert opinion
	Urinary tract infection	2.00%	2 weeks		Duration derived from Tysabri® HTA submission (Biogen Idec 2006)		Urinary tract infection	-0.100		
	Nasopharyngitis	1.00%	2 weeks		PML risk based on literature (Kappos 2011)		Nasopharyngitis	-0.100		
	Progressive multifocal leukoencephalopathy	First year: 0.02% Subsequent years: 0.16%	2 weeks				Progressive Multifocal Leukoencephalopathy	-0.200		
	Headache	21.3%	2 days	At least 4% difference between treatment and placebo	(Polman 2006)		Headache	-0.0297	(Sullivan 2006)	Based on ICD-9 346 Migraine
	Fatigue	14.6%	1 week				Fatigue	-0.0297	(van Hoek 2011)	Assumed same as disutility value for influenza-like symptoms

Treatment	Adverse events	Probability	Duration	Justification for inclusion	Source	Treatment	Adverse events	Disutility value	Source	Notes and assumptions
	Arthralgia	10.00%	1 month				Arthralgia	-0.0402	(Sullivan 2006)	Based on ICD-9 719 Joint Disorder
	Allergic reaction	4.60%	1 week				Allergic reaction	-0.011	(Boye 2011)	Used injection site reaction as proxy; Sourced from study evaluating diabetes population
Rebif®	Injection-site reaction	38.27%	24 hours	At least 4% difference between treatment and placebo	(PRISMS Study Group 1998)	Rebif®	Injection-site reaction	-0.011	(Boye 2011)	Sourced from study evaluating diabetes population
	Myalgia	7.05%	1 week				Myalgia	-0.0297	(van Hoek 2011)	Assumed same as disutility value for influenza-like symptoms
	Fever	6.14%	24 hours				Fever	-0.0297		

Tabell 16: Infusjonsrelaterte bivirkninger



I den helseøkonomiske analysen anvendes bivirkninger på to forskjellige måter. På den ene side medfører bivirkningene for både komparatorene og Lemtrada en reduksjon i helsenytte som beregnes ved å gange denne reduksjonen med varighet av bivirkningen, se avsnitt 3.1.4.3. I tillegg medfører Lemtradas bivirkninger en kostnad, se avsnitt 3.1.5.

### 3.1.4.3 Helsenytte

Helsenytte inngår i modellen ved:

- EDSS-nivå
- Reduksjon i helsenytte som følge av angrep
- Reduksjon i helsenytte som følge av bivirkninger
- Reduksjon i helsenytte for pårørende (kun inkludert der man bruker begrenset samfunnspektiv)

Når det gjelder EDSS tilordnes helsenytte til pasientene avhengig av det EDSS-nivået de befinner seg i. Helsenyttevekter for EDSS-trinn ble hentet fra Svendsen (2012) [24] for RRMS, mens helsenytte i SPMS er satt 0,045 lavere med bakgrunn i Orme (2007) [25].

Tabell 17: Helsenyttevekter

	EDSS 0	EDSS 1	EDSS 2	EDSS 3	EDSS 4	EDSS 5	EDSS 6	EDSS 7	EDSS 8	EDSS 9
RRMS	0,80	0,80	0,76	0,70	0,62	0,54	0,44	0,21	0,14	0,06
SPMS	0,76	0,76	0,71	0,66	0,57	0,49	0,40	0,17	0,10	0,01

Reduksjon i helsenytte som følge av angrep avhenger av om de medfører sykehusinnleggelse, og er hentet fra Orme (2007) og Prosser (2004) [25, 26].

Tabell 18: Reduksjon i helsenytte som følge av angrep

	Leading to hospitalisation	Not leading to hospitalisation
Duration (months) of relapse	3	3
Utility per relapse event per year	-0.0710	-0.2356
Utility per relapse per month*	-0.0178	-0.0589

Note: \*Utility per relapse per month = Duration of relapse x (utility per relapse event per year + 12)

Source: (Orme 2007; Prosser 2004)

Reduksjon i helsenytte som følge av bivirkninger er hentet fra flere forskjellige kilder som vist i Tabell 15 og Tabell 16 i avsnitt 3.1.4.2

Reduksjon i helsenytte for pårørende (kun inkludert der man bruker den begrensede samfunnspektivet) er hentet fra Orme 2007 [25]. Den vises i Tabell 19.

Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.

**Tabell 19: Reduksjon i helsenytte for pårørende**

EDSS 0	EDSS 1	EDSS 2	EDSS 3	EDSS 4	EDSS 5	EDSS 6	EDSS 7	EDSS 8	EDSS 9
0,00	0,00	0,00	-0,01	-0,01	-0,02	-0,03	-0,05	-0,11	-0,14

### 3.1.5 Kostnader (input data)

Kostnadene som inkluderes i analysen er inndelt i følgende hovedkategorier:

- Naturlig forløp MS
- Kostnader ved attackk
- Legemiddelkostnader
- Andre direkte behandlingskostnader
- Bivirkningskostnader.

Kostnader for det naturlige forløpet for MS (Tabell 20) er hentet fra en studie av Svendsen 2007 [27]. Denne studien rapporterte direkte og totale kostnader, slik at indirekte kostnader er satt lik differansen mellom disse. De direkte kostnadene inkluderer diagnostisering, behandling, pleie, hjelpemidler etc. Direkte kostnader inkluderer også produktivitetsvirkninger for omsorgspersoner. De totale kostnadene inkluderer også pasientenes reduserte mulighet for lønnet arbeid.

**Tabell 20: Kostnader for det naturlige forløpet for MS**

	EDSS 0	EDSS 1	EDSS 2	EDSS 3	EDSS 4	EDSS 5	EDSS 6	EDSS 7	EDSS 8	EDSS 9
Direct medical costs	41 839	41 839	39 213	130 389	159 048	382 207	383 698	304 528	434 734	919 020
Other direct costs										
Indirect costs*	124 458	124 458	206 101	316 019	345 798	439 592	388 593	396 932	400 238	497 166
Informal care costs*										

Kostnader ved attacker er hentet fra Svendsen 2012 [24] og vises i Tabell 21

**Tabell 21: Kostnader ved attacker**

	Not leading to hospitalisation	Leading to hospitalisation
Direct costs per relapse	3 267	24 829
Indirect costs per relapse*	2 680	20 372
Total	5 947	45 201

Legemiddelkostnader er hentet fra LIS MS-anbud 2014, fratrukket merverdiavgift. Andre direkte behandlingskostnader er også fra LIS MS-anbudet, og inkluderer legevisitt, MR, blodprøver og reise.

Kostnadene øker med økende alvorlighetsgrad av sykdommen representert som høyere EDSS-status. Økningstakten er imidlertid ikke like stor, slik at indirekte kostnader, som er den største kostnadsposten hos EDSS-status 1, blir underordnet direkte kostnader i EDSS-status 9. De direkte kostnadene, som vist i Tabell 20, er eksklusive legemiddelkostnader, da det er slik kostnadene presenteres i Svendsen 2007 [27]. Kostnadenes størrelsesorden viser at legemiddelkostnadene til behandling av RRMS er underordnet de øvrige kostnadene.

Bivirkningskostnader er beregnet for Lemtrada ved å gange totalkostnaden (basert på DRG tariffen 2013) for den ene bivirkning per syklus med bivirkningsvarigheten (som også tas i modellen som en reduksjon i helsenytte) og med andel pasienter som opplever bivirkningen. Komparatorene er ikke blitt tildelt bivirkningskostnader i hovedanalysen.

### 3.2 Resultater

Resultatene fra den helseøkonomiske analysen viser at Lemtrada er kostnadseffektivt i firmaet sin hovedanalyse (Tabell 22).

**Tabell 22: Resultater fra hovedanalysen**

	Lemtrada®	Gilenya®	Incremental
<b>Costs</b>			
Total disease cost (NOK)	7 832 603	8 529 745	- 697 142
Treatment costs (NOK)	490 468	748 768	- 258 301
Total costs per patient (NOK)	8 323 071	9 278 514	- 955 443
<b>Effectiveness</b>			
Total QALYs gained	6.373	5.752	0.621
Total life years gained	13.892	13.873	0.020
Total number of relapses	5.141	6.479	-1.338
Leading to hospitalisation	3.340	4.017	-0.676
Not leading to hospitalisation	1.801	2.462	-0.662
<b>Cost effectiveness</b>			
Incremental cost per QALY gained	Lemtrada® dominates Gilenya®		
Incremental cost per life year gained	Lemtrada® dominates Gilenya®		
Incremental cost per relapse avoided	Lemtrada® dominates Gilenya®		

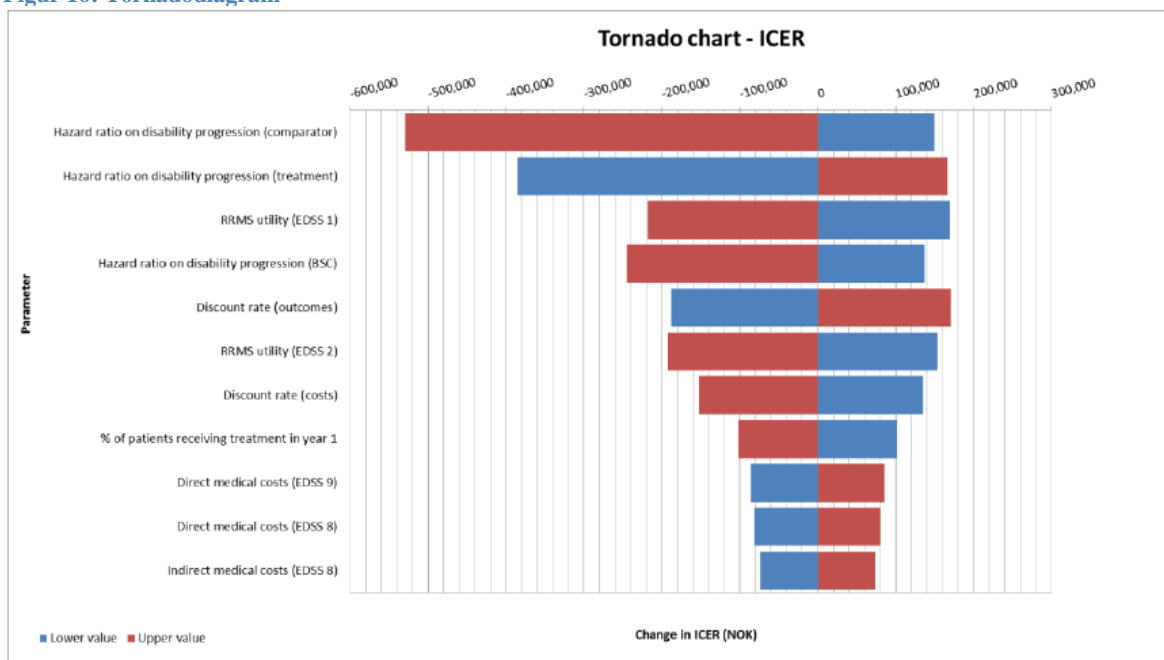
Dette er et resultat av følgende:

- Lemtrada viser gjennom MTC en bedre effekt enn Gilenya (begge to sammenliknet mot placebo) på årlig atakkrate (som vist i figurene i avsnitt 2.2.1 )
- Lemtrada viser gjennom MTC en bedre effekt enn Gilenya (begge to sammenliknet mot placebo) på SAD3 (som vist i figurene i avsnitt 2.2.1)
- Dette gir i modellen Lemtrada en inkrementell QALY-gevinst på 0,621
- Lemtrada har både lavere behandlingskostnader og øvrige kostnader knyttet til EDSS og angrep som medfører sykehusinnleggelse
- Dette gir Lemtrada en kostnadsbesparelse sammenliknet med Gilenya på 955 443 NOK
- Til sammen gjør dette at Lemtrada dominerer Gilenya

### 3.3 Sensitivitets- og scenarionalyser

Legemiddelfirma har utført både enveis-sensitivitetsanalyser, probabilistiske sensitivitetsanalyser og scenarionalyser. De viktigste parameterne er presentert i tornado-diagram under (Figur 16) som viser endringer i ICER ved endringer i parameterne.

Figur 16: Tornodiagram



Legemiddelfirma har også levert en probabilistisk sensitivitetsanalyse som viser at resultatene i hovedsak ender i den sør-østlige kvadranten i kostnadseffektivitetsplanet der Lemtrada både gir positiv inkrementell QALY-gevinst og negativ inkrementell kostnadsforskjell.

Scenarionalyser der komparator endres til hhv. Tysabri og Rebif er vist under i Figur 17 og Figur 18.



Figur 17: Scenario der komparator er Tysabri

	Lemtrada®	Tysabri®	Incremental
<b>Costs</b>			
Total disease cost (NOK)	7 832 603	8 340 230	- 507 627
Treatment costs (NOK)	490 468	762 545	- 272 078
Total costs per patient (NOK)	8 323 071	9 102 776	- 779 705
<b>Effectiveness</b>			
Total QALYs gained	6.373	5.955	0.417
Total life years gained	13.892	13.878	0.014
Total number of relapses	5.141	6.172	-1.031
Leading to hospitalisation	3.340	3.782	-0.442
Not leading to hospitalisation	1.801	2.389	-0.589
<b>Cost effectiveness</b>			
Incremental cost per QALY gained	Lemtrada® dominates Tysabri®		
Incremental cost per life year gained	Lemtrada® dominates Tysabri®		
Incremental cost per relapse avoided	Lemtrada® dominates Tysabri®		

Figur 18: Scenario der komparator er Rebif

	Lemtrada®	Rebif®	Incremental
<b>Costs</b>			
Total disease cost (NOK)	7 113 959	7 819 405	- 705 446
Treatment costs (NOK)	493 454	395 491	97 963
Total costs per patient (NOK)	7 607 413	8 214 896	- 607 483
<b>Effectiveness</b>			
Total QALYs gained	7.072	6.453	0.619
Total life years gained	13.912	13.891	0.021
Total number of relapses	5.134	7.470	-2.336
Leading to hospitalisation	3.375	4.617	-1.242
Not leading to hospitalisation	1.759	2.854	-1.094
<b>Cost effectiveness</b>			
Incremental cost per QALY gained	Lemtrada® dominates Rebif®		
Incremental cost per life year gained	Lemtrada® dominates Rebif®		
Incremental cost per relapse avoided	Lemtrada® dominates Rebif®		

### 3.4 Legemiddelverkets vurdering av innsendt økonomisk analyse

#### 3.4.1 Relevans av analysen mht søkt PICO

- Pasientpopulasjonen  
Den modellerte pasientpopulasjonen synes å stemme overens med pasientpopulasjonen fra studiene, MTC og den som antas å speile norsk klinisk praksis. Når det gjelder bruken av Lemtrada hos naivbehandlingspasienter (Rebif eller andre preparater i førstelinje behandling) har disse pasientene en litt høyere

EDSS distribusjon og angrep frekvens enn pasienter som normalt skulle få disse preparatene. Dette anser Legemiddelverket som godt nok. Dette fordi i slike tilfeller der naivbehandlingspasienter som har en høy EDSS status eller høy angrep frekvens muligens skulle uansett bli behandlet med andrelinje preparater. Pasientpopulasjon er kanskje litt yngre enn det som er delt på i andre RRMS studier.

- **Intervensjon**  
Denne er relevant og doseringen er lik mellom norsk klinisk praksis og modellen. Det er en viss usikkerhet over hvor mange behandlingssekvenser enkelte pasienter kan trenge (hvis mer enn tre) i norsk klinisk praksis. Dette er vanskelig å forutse siden Lemtrada har vært i bruk i noen måneder. Basert på data fra RCT studiene har legemiddelfirma antatt at ingen pasient vil ha behov for flere sekvenser med Lemtrada etter 5 år. Om dette er riktig er vanskelig å forutsi og Legemiddelverket har gjennomført sensitivitetsanalyser for å belyse hvordan behovet for flere sekvenser (opp til ti år) påvirker kostnadseffektiviteten.
- **Komparator og utfallsmål**  
Legemiddelverket har mottatt en protokoll for MTC der effektdata for Lemtrada er sammenlignet med alle andre behandlingsalternativer (placebo inkludert). Legemiddelverket anser bruken av Gilenya som komparator som relevant og i tråd med bruken i norsk klinisk praksis. Tilleggsanalysene med Tysabri og Rebif som komparator anses også som relevante. Det er viktig å legge merke til at bruken av Lemtrada hos naivbehandlingspasienter (der Rebif brukes som komparator) er ment for å belyse kostnadseffektivitet hos pasienter som ellers skulle ha blitt behandlet med et annet andrelinjebehandlingpreparat på grunn av høy sykdomsaktivitet og eller høy EDSS status. Også fordi det ble bestilt en kostnadseffektivitetsvurdering av Lemtrada ved førstelinjebehandlingsbruk.

Som diskutert under avsnitt 2.1.2 mener Legemiddelverket at resultatene fra MTC er robuste nok, tross den usikkerheten som en slik indirekte sammenlikning kan medføre sammenliknet med bruken av data fra direkte sammenlikninger.

### 3.4.2 Modellstruktur

Modellstrukturen som benyttes synes å ivareta de viktigste elementene ved RRMS som angrep og sykdomsutvikling. Legemiddelverket vurderer den benyttede modellen som relevant og det er positivt at modellen er benyttet og vurdert tidligere (Chilcott 2003 [14] og Gani 2008 [16]).

#### **Sustained disability progression confirmed at 12 weeks**

Dette er modellens viktigste parameter fordi den påvirker sykdomsprogresjon målt i EDSS-utvikling. Høyere EDSS (som tidligere omtalt) medfører en høyere kostnad for

sykdommen og lavere helsenytt. EDSS-utviklingen virker derfor inn på begge sider av brøken og blir som følge av det modellens viktigste og mest sensitive parameter.

### Årlig attack rate

Firma bruker i sin modell en sannsynlighetsfordeling over angrep som medfører sykehusinnleggelse eller ikke. Innleggingsandel ved angrep ved natural history forløp er hentet fra Haas 2011 [21]. Den relative angrepsrate som fører til sykehusinnleggelse sammenlignet mot placebo er derimot hentet fra Gilenya sine studier, og antas å være lik for både Tysabri og Rebif, og fra Lemtrada sine studier for Lemtrada. Input data for denne parameter er «data on file» og Legemiddelverket er ikke blitt tilsendt disse.

Legemiddelverket mener at slike antagelser medfører en del usikkerhet i resultatene. Det er derfor gjennomført sensitivitetsanalyser for å belyse hvor mye endringer i disse parameterne kan påvirke resultatene:

- Ved å endre innleggingsandelen ved angrepsrate til samme verdiene som O'Connor 2011 [17] (som ble brukt i Aubagios søknaden).
- Ved å endre den relative angrepsrate til 0,70 (samme som Gilenya).
- Ved å anta at angrep ikke medfører sykehusinnleggelse.

Denne parameteren viser seg å påvirke kostnadseffektiviteten i liten grad.

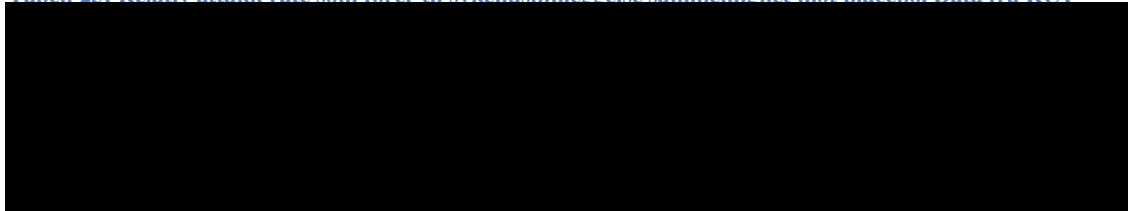
Tabell 23: innleggingsandel ved angrep ved natural history forløp (Haas 2011)

Probability of Relapse:	Percentage
Requiring hospitalization	40.7%
Not requiring hospitalization	59.3%

Tabell 24 innleggingsandel ved angrep ved natural history forløp fra Aubagio, ref O'Connor 2011

% not leading to hospitalisation	69,3%
% leading to hospitalisation	30,7%

Tabell 25: Relativ angrepsrate som fører til sykehusinnleggelse sammenlignet mot placebo. Data fra RCT



### Tidshorisont

Denne har en viss innflytelse på ICER, og dette har sammenheng med hvor lenge man modellerer Lemtradas effekt. En kort tidshorisont har negativ innvirkning på Lemtradas kostnadseffektivitet. Dette fordi en kortere tidshorisont ikke fanger opp effekten over lang tid. En positiv kostnadsforskjell og en svært liten forskjell i QALY medfører at ICER blir høy, men denne påvirkningen på resultatet av en svært liten verdi i nevner i ICER-brøken mener Legemiddelverket ikke er rimelig. Den viktigste forskjellen mellom legemidlene

fremkommer av progresjon i EDSS over tid. Legemiddelverket mener derfor at en kortere horisont ikke vil fange opp effektforskjellene og dermed QALY-gevinsten. I dette tilfellet mener Legemiddelverket at effektdata fra studiene heller ikke kan ekstrapoleres over lengre tid på grunn av studielengden. Legemiddelverket mener derfor at tidshorisonten firma har valgt er rimelig.

### **Bivirkninger**

Legemiddelverket mener at kriteriene som firma har brukt for å inkludere (eller ikke) bivirkningene i modellen kan virke litt uortodokse men etter å ha gått gjennom de inkluderte bivirkningene anses disse som de mest relevante med dagens data. Det er en del bivirkninger som kan brukes i modellen men som ikke er blitt brukt i hovedanalysen (for eksempel, Good pasture's syndrome). Legemiddelverket har bedt firma å redegjøre for dette. Legemiddelfirmaet har tilrettelagt til bruken av alle disse bivirkninger men bruker ikke noen av dem i modellen grunnet disse ikke er bivirkninger som er rapportert fra andre studier som ikke er lagt til grunn i denne analyse.

Firmaet har benyttet mange forskjellige kilder for reduksjon i helsenytt som følge av bivirkninger.

I modellen er det kun bivirkninger relatert med behandling med Lemtrada som medfører en kostnad i hovedanalysen. Dette anser Legemiddelverket som konservativt ettersom det finnes velkjente bivirkninger for komparatorene, som for eksempel PML for Tysabri, som er svært kostbare. Legemiddelverket mener det hadde vært en fordel om samme kilden kunne vært benyttet. Det bør tas hensyn til alvorlige bivirkninger, selv om disse ikke kommer fra studier brukt i denne analyse, dette kan være spesielt viktig siden preparatet nylig har fått MT og langtidsdata mangler. Det er brukt en konservativ tilnærming når det gjelder modellering av bivirkningskostnader ved å kun koble kostnader på Lemtrada og ikke komparatorene.

Legemiddelverket har ikke vurdert dette mer inngående fordi bivirkninger har en liten innvirkning på resultatet.

### **Frafallsrate**

Denne parameteren påvirker den modellerte effekten av intervensjon og komparator i liten grad. Frafallsraten er negativt korrelert med effekt av intervensjonen/komparatoren. Det er ikke lagt noe frafallsrate til Lemtrada men for komparatorene, dette er allerede beskrevet i avsnitt 3.1.4.

### **Sensitivitetsanalyser**

Legemiddelverket mener firma med fordel kunne inkludert to-veis sensitivitetsanalyser med pris for Lemtrada og komparatorene. Legemiddelverket har undersøkt pris i avsnitt 3.5. Legemiddelverket mener enveis-sensitivitetsanalysene, tornadodiagrammene, probabilistiske sensitivitetsanalyser og egen to-veis sensitivitetsanalyse i dette tilfellet har belyst usikkerheten i tilstrekkelig grad.

### 3.4.1 Effekt- og helsenyttedata i modellen

Det er hovedsakelig data fra MTC som er brukt som effektdata i modellen.

Bruken av ARR som effektmål ansees som rimelig da dette er co-primær- og/eller sekundær-endepunkt i de fleste studiene som evaluerer effekten av behandling mot RRMS. Hva gjelder bruken av effektmålet «sustained disability progression confirmed at 12 week», eller SDA3, er Legemiddelverket mer kritisk til. Dette fordi Legemiddelverket mener at tolv uker er en begrenset tidshorisont for å måle behandlingseffekt på. Måling av EDSS skår etter 6 eller 12 måneder anses bedre enn etter kun 12 uker. Dette er i tråd med tilbakemelding fra klinikere. Allikevel er det veldig få studier som inkluderer dette som utfallsmål og resultatene er mer usikre, som vist i avsnitt 2.2.1.

Data for helsenytte er hentet fra flere forskjellige kilder og selv om Legemiddelverket mener data for helsenytte kommer fra troverdige studier, hadde det vært en fordel om man benyttet én kilde. Når det gjelder EDSS tilordnes helsenytte til pasientene avhengig av det EDSS-nivået de befinner seg i. Helsenyttevekter for EDSS-trinn ble hentet fra Svendsen (2012) [24] for RRMS, mens helsenytte i SPMS er satt 0,045 lavere med bakgrunn i Orme (2007) [25].

### 3.4.2 Kostnadsdata

MS er en kostbar sykdom grunnet høy grad av funksjonshemming og behov for assistanse og behandling. I tillegg er sykdommen kronisk og en MS pasient kan leve med sykdommen i lang tid.

Legemiddelfirmaet har beregnet kostnader ved bruk av Lemtrada sammenlignet med komparatorene. Av analysens resultater fremgår det tydelig at det er kostnadene en pasient pådrar seg i de ulike EDSS-trinn som veier tyngst, mens legemiddelkostnadene er underordnet i størrelse. I beregningene er det likevel kostnadsforskjellen som er avgjørende. Dette gjør at selv om potensialet for forskjell er størst for kostnadene som følger av sykdommen er det viktig å vurdere forskjellen i disse kostnadene opp mot forskjellen i legemiddelkostnaden. Legemiddelkostnadene er mindre i absoluttverdi, men inkrementell legemiddelkostnad er bare noe under halvparten av den inkrementelle behandlingstkostnaden. Med dagens priser er derfor forskjellen i behandlingstkostnad viktigst, men forskjellen i legemiddelkostnad er også viktig for resultatet av analysen.

Svendsen 2007 [27] inkluderer både direkte og indirekte kostnader. De indirekte kostnadene er differansen mellom direkte og totale kostnader. Datagrunnlaget er godt, men Legemiddelverket mener det er en svakhet at det ikke er mulig å dekomponere kostnadene i større grad. Det gjør det vanskelig å undersøke i hvilken grad enkeltelementer, som produksjonsvirkninger for pårørende, påvirker resultatene. Betalerperspektivet er også vurdert og selv om kostnadsforholdet endrer seg så endrer det ikke Legemiddelverkets vurdering. Resultatene i denne rapporten presenteres derfor med produksjonseffekter i hovedanalysen.

Legemiddelkostnader og andre direkte behandlingskostnader er hentet fra LIS-anbud 2014. Legemiddelverket mener dette er riktig, men samtidig er det viktig å undersøke hvordan endringer i legemiddelkostnadene virker på resultatet ettersom anbudsprosessen medfører endringer hvert år. Dette er gjort i neste avsnitt, 4.5.

### 3.5 Diskusjon og legemiddelverkets egne beregninger

Legemiddelverket har undersøkt nærmere hva noen av input-dataene har å si for resultatene.

#### **Behovet for flere sekvenser (opp til ti år)**

Legemiddelverket har gjennomført sensitivitetsanalyser for å belyse hvordan behovet for flere sekvenser (opp til ti år) påvirker kostnadseffektiviteten. Dersom [REDACTED] fortsetter behandling hvert år opp til og med ti år så blir de totale kostnadene for Lemtrada dyrere, men fortsatt vil behandling med Lemtrada være dominant.

#### **Attakkrate og sykehusinnleggelse som følge av disse**

- Ved å endre den relative attakkrate til 0.70 (samme som Gilenya).
- Ved å endre innleggelsesandelen ved attakkrate til samme verdiene som O'Connor 2011 [17] (som ble brukt i Aubagios søknaden).
- Ved å anta at angrep ikke medfører sykehusinnleggelse (veldig urealistisk scenario).

Ingen av disse ga vesentlige endringer i resultatene.

#### **EDSS-relaterte kostnader**

I denne modellen tolker legemiddelfirma EDSS-relaterte kostnader på en annen måte enn da firma leverte den helseøkonomiske modellen for Aubagio. Legemiddelverket har derfor undersøkt den kostnadsfordelingen som ble brukt i Aubagio og fant at det hadde lite å si for resultatene.

#### **To-veis sensitivitetsanalyser - Pris**

Det er Rebif som er dyrest av interferonene, men med en toveis sensitivitetsanalyse dekker vi også prisnivå for andre billigere interferoner, gitt at effekt og bivirkninger er tilnærmet like (og behandlingskostnader fra LIS).

Legemiddelverket har derfor utformet egne matriser der prisforskjell for Lemtrada og hhv. Gilenya, Rebif og Tysabri endres. Dette for å vise hva en mulig kraftig prisnedgang (eller økning) medfører for ICER i de tre tilfellene. Prisene i prismatrisene er beregnet i prosent av prisene fra hovedscenarioet (100 % er prisene fra hovedscenarioet) og eksempelvis er priser for Lemtrada og Gilenya vist i Tabell 26.

Legemiddelverket mener det er fordelene ved å gjøre to-veis sensitivitetsanalyser på prisnivå siden dette vil bidra til at rapportens resultater vil kunne være gyldige over lengre tid (gitt at øvrige forutsetninger fortsatt anses som gyldige). I tillegg vil dette hindre unødvendige

revisjoner av rapporten ved prisendring, og dermed forhindre unødvendig ressursbruk for både firma og for Staten.

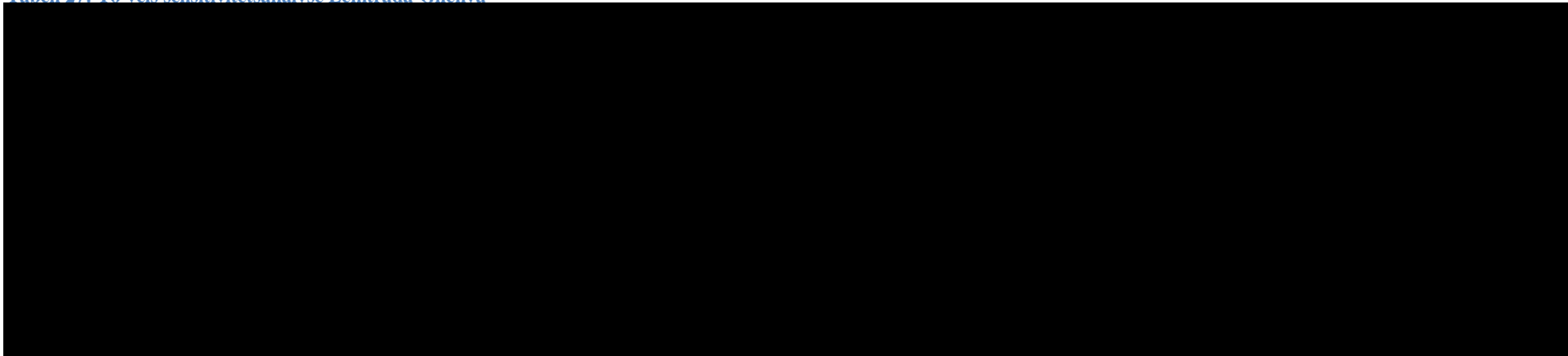
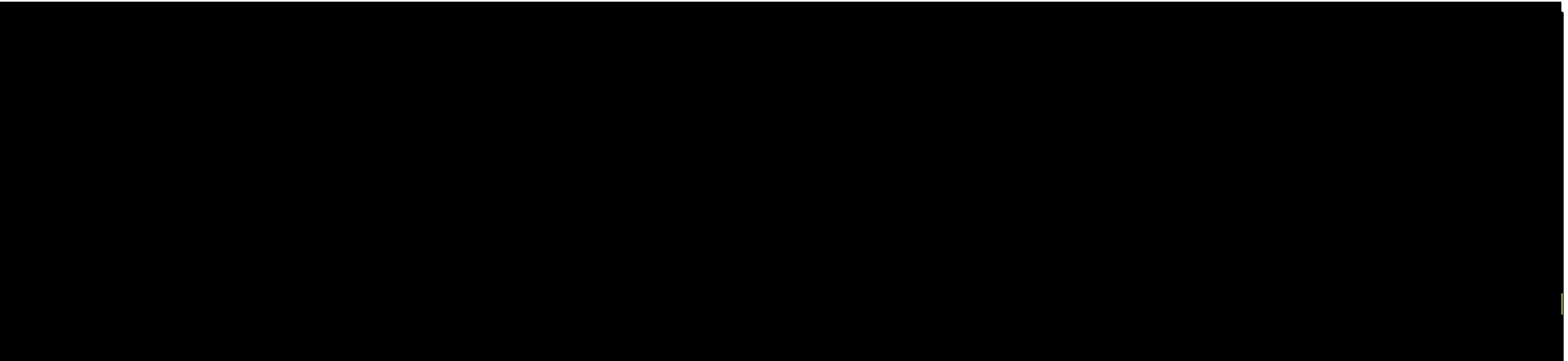
Tabell 26: Priser to-veis sensitivitetsanalyse Lemtrada og Gilenya



Tabellene under (tabell XX) viser de forskjellige prisene for Lemtrada og hhv. Gilenya, Rebif og Tysabri stigende bortover/nedover. Prosentverdien av prisene benyttet i hovedanalysen er angitt sammen med hver pris. Lemtrada hadde i hovedscenarioet en pris på 253445 NOK/år (5 doser første året), Gilenya 157304 NOK/år, Rebif 92604 NOK og Tysabri 148111 NOK/år. Disse finner man igjen som 100 % av pris i hovedscenarioet og er anvist ved fargene som krysser hverandre. Der disse møtes er cellen merket med en ramme, dette er resultatet for ICER i hovedscenarioet, der Lemtrada er dominant behandling.

Dersom for eksempel Gilenya går [redacted] ned i pris (til [redacted]) så blir ICER hentet fra cellen over den merkede cellen for hovedscenarioet, og der er [redacted]. Tilsvarende er det mulig å undersøke flere forskjellige slike prisforhold sammenlignet med

Tabell 27: To-veis sensitivitetsanalyse Lemtrada-Gilenya

A large black rectangular redaction box covering the entire content of the table.A large black rectangular redaction box covering the entire content of the table.

*Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.*

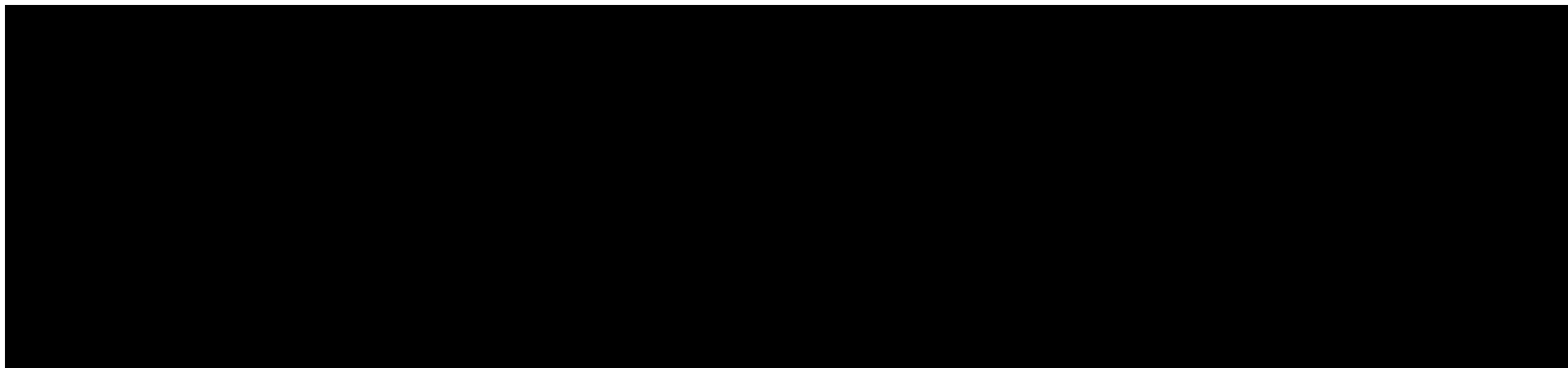


2014/12682-4

LØ/LR Pilar Martin Vivaldi/  
Fredrik Rustad Holmboe

12-12-2014

side  
49/64



#### 4 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV BUDSJETTMESSIGE KONSEKVENSER

Legemiddelfirma har antatt at den totale pasientpopulasjonen som kan vurderes for andrelinjebehandling av MS er 1 800 (data fra IMS). Dette er antatt å vokse med 4,2 % i året (data fra SSB), slik at pasientpopulasjonen vokser over tid som vist i tabellen under.

**Tabell 30: Pasientpopulasjon**

	Current	2015	2016	2017	2018	2019
Number of patients	1800	1876	1954	2036	2122	2211

Budsjettvirkninger beregnes ved at en regner hva de totale budsjettkostnadene er dersom Lemtrada ikke tas i bruk og så trekker fra de totale budsjettkostnadene dersom Lemtrada tas i bruk.

Legemiddelkostnadene er beregnet ved å bruke LIS anbudsprisene for 2014 (AUP) med følgende doseringsregimer:

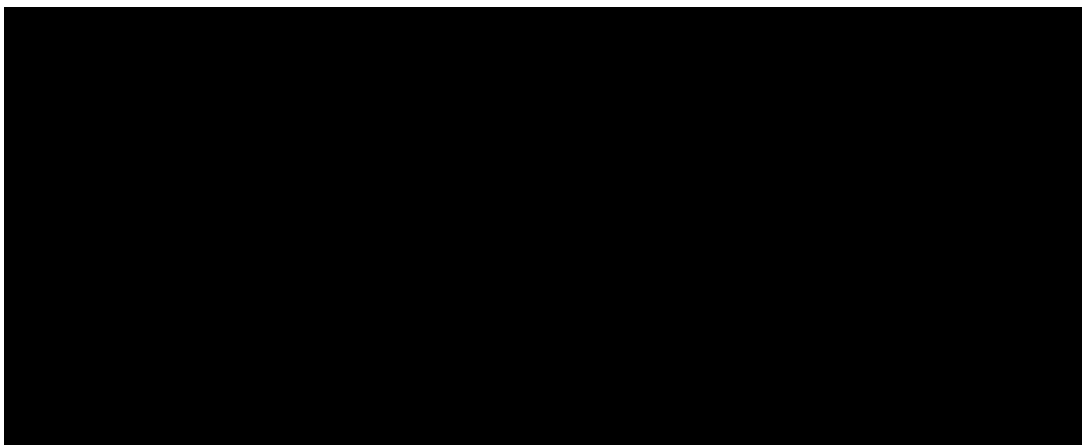
**Tabell 31: Doseringsregimer**

	Lemtrada	Gilenya	Tysabri
<b>Dosering</b>	12 mg/dag i 5 påfølgende dager, 12 mg/dag i 3 påfølgende dager	1 tablet once a day	300 mg 1 x every 4 weeks
<b>Antall doser per år</b>	5 det første året og tre i påfølgende år	364*	13

Andre kostnader som inkluderes i budsjettet er infusjonskostnader, legekonsultasjon, blodprøver, øyeundersøkelse og oppstartskostnader (alle inkludert moms). Kostnadene som er benyttet er vist i tabellen under.

Dersom Lemtrada tas i bruk antar Legemiddelfirma at av markedsandelen Lemtrada får vil [redacted] fra den markedsandelen Tysabri ellers ville hatt [redacted] Gilenya. Dette vil gjøre at når Lemtrada får større markedsandel med tiden vil Tysabri og Gilenya tape tilsvarende disse andelene til Lemtradas nye pasienter hvert år. Tabell 32 viser Legemiddelfirma sitt mest sannsynlige fremskrevne scenario for markedsutviklingen i dette tilfelle. Nye pasienter hvert år for Lemtrada er i den øverste linjen, og Lemtrada sin totale markedsandel er i den grønne (merkede) linjen over Tysabri. Lemtrada er videre delt inn i markedsandeler per år som følge av at ikke alle pasientene mottar Lemtrada hvert år, dette får følger videre i beregningene under. Dette innebærer at Lemtrada sin markedsandel her også inkluderer pasienter som tidligere år har fått Lemtrada, men som for tiden ikke trenger behandling (Lemtrada har fortsatt effekt).

*Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.*



**Tabell 33: Årlige behandlingskostnader**

Den grønne (merkede) kolonnen i tabellen over viser andelen som får Lemtrada i hvert av behandlingsårene, og kostnadene for hvert behandlingsår er beregnet i kolonnen lengst til høyre. Disse er da beregnet med kostnadene for hhv. år 1, år 2-5 og mottar ikke behandling med andelene som tilsvarer disse fra over. Dette gir da et beregnet budsjett som vist i tabellen under dersom Lemtrada tas i bruk.

Tabell 34: Scenario Lemtrada tas i bruk

[Redacted table content]													

Dersom Lemtrada ikke anbefales tatt i bruk vil markedsfordelingen se ut som i tabellen under.

Tabell 35: Markedsandeler når Lemtrada ikke tas i bruk

[Redacted table content]													

Kostnadene er uendret fra over, og budsjettvirkningene blir da som i tabellen under.

Tabell 36: Scenario Lemtrada tas ikke i bruk

[Redacted table content]													

Når disse to scenarioene trekkes fra hverandre gir det budsjettkonsekvenser som i tabellen under.

Tabell 37: Budsjettvirkninger

[Redacted table content]												
--------------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Dette viser at i starten når de fleste som behandles med Lemtrada får behandling så er budsjettkonsekvensene nærmere [redacted] millioner NOK. Etersom tiden går vil flere pasienter på Lemtrada ikke ha behov for ytterligere behandling og kostnadene blir derfor lavere med tiden. I år fem (2019) har Legemiddelfirma beregnet en innsparing på budsjettet på vel [redacted] millioner NOK.

Behandlingskostnader for Lemtrada er høyere enn Tysabri og Gilenya i år 1, men er på samme nivå i påfølgende år. Årsaken til budsjettinnsparingen er derfor at det legges til grunn at Lemtrada fortsatt vil ha en effekt selv om den seponeres slik at mange av pasientene ikke vil ha behov for DMT-behandling. Legemiddelverket har derfor undersøkt hva som skjer dersom andelen som fortsatt har behov for behandling er høyere. Med dagens LIS-priser er behandlingens kostnaden omtrent lik for andrelinje DMT fra år to. Dette kan derfor tolkes som at det skyldes enten at pasientene trenger ytterligere behandling med Lemtrada, eller at de må skifte til en annen DMT. Budsjettvirkningene vil være positive de første årene når pasientene starter behandling fordi det første året er dyrere å behandle med Lemtrada. Men for at budsjettvirkningene skal bli omtrent null i år fem så må [redacted] Lemtrada-pasientene behandles i hvert påfølgende år.

I budsjettberegningene fortreges kun andrelinjebehandling og ikke interferoner eller andre perorale preparater fra førstelinjebehandling. Dette fordi når Lemtrada anvendes hos naivbehandlingspasienter antas det å brukes kun hos pasienter med en sykdomsprofil som ellers også hadde blitt behandlet med andrelinje preparater (Gilenya eller Tysabri)

Legemiddelverket mener det er usikkerhet rundt hvor stor andel av pasientene som vil kunne seponere. Det virker likevel rimelig å anta at budsjettvirkningene vil gi innsparinger i år fem gitt dagens LIS-priser, og usikkerheten vil derfor kun være knyttet til størrelsen på budsjettinnsparingen i år fem.

## 5 KONKLUSJON

Legemiddelverket mener at dokumentasjonen og analysene som er innsendt er tilstrekkelig dokumentasjon for å kunne anta at det er sannsynlighetsovervekt for at Lemtrada representerer et kostnadseffektivt behandlingsalternativ i forhold til Gilenya, Tysabri og Rebif. I hovedscenariet er Lemtrada dominant, dvs. at det gir bedret livskvalitet og samtidig reduserte kostnader. Med forutsetningene som er lagt til grunn for analysen så er dette et robust resultat, men det avhenger i stor grad av at pasienter som behandles med Lemtrada kan seponere behandlingen fordi Lemtrada fortsatt har effekt.

Firmaets egne budsjettberegninger viser en innsparing på vel [redacted] millioner om fem år. Budsjettberegninger flere år inn i fremtiden er vanskelig å anslå, og dette er derfor usikre anslag. Likevel mener Legemiddelverket at forutsetningene er rimelige, men at markedsutviklingen er usikker. Størrelsen på innsparingene er avhengig av hvordan markedsutviklingen blir hovedsakelig for Tysabri, Gilenya og Lemtrada. Det er ikke tatt

hensyn til naive pasienter med lav sykdomsaktivitet som ellers blir behandlet med førstelinjeparapater. Legemiddelverket anbefaler derfor at salgsutviklingen følges opp. Legemiddelverket mener at det er mest sannsynlig at en anbefaling vil gi innsparinger på budsjettet, men størrelsen på innsparingen er usikker.

Statens legemiddelverk, 12-12-2014

Elisabeth Bryn (e.f.)  
avdelingsdirektør

Kristin Svanqvist  
seksjonssjef

## 6 APPENDIKS A OVERSIKT STUDIER INNSENDT MTC

Treatment	Comparators	Trial Name	Primary Citation	Base Cases		Sensitivity Analyses	
				1	2	1	2
				All Years, 80% RRMS	2000 Onward, 100% RRMS	All Years, 100% RRMS	2000 Onward, 80% RRMS
Alemtuzumab 12 mg and 24 mg	SC IFN $\beta$ -1a 44 $\mu$ g	CAMMS223	Coles et al. 2008	✓	✓	✓	✓
Alemtuzumab 12 mg	SC IFN $\beta$ -1a 44 $\mu$ g	CARE-MS II	Coles 2012	✓	✓	✓	✓
Alemtuzumab 12 mg	SC IFN $\beta$ -1a 44 $\mu$ g	CARE-MS I	Cohen et al. 2012	✓	✓	✓	✓
BG-12 240 mg tid	BG-12 120 mg tid, BG-12 120 mg qd	BG-12 Phase IIb Study	Kappos et al. 2008	✓	✓	✓	✓
BG-12 240 mg bid	BG-12 240 mg tid, GA 20 mg, placebo	CONFIRM	Fox et al. 2012	✓	✓	✓	✓
BG-12 240 mg bid	BG-12 240 mg tid, placebo	DEFINE	Gold et al. 2012	✓	✓	✓	✓
Daclizumab 150 mg and 300 mg	Placebo	SELECT	Giovannoni et al. 2011	✓	✓	✓	✓
Fingolimod 0.5 mg and 1.25 mg	Placebo	FREEDOMS II	Calabresi et al. 2012	✓	✓	✓	✓
Fingolimod 0.5 mg and 1.25 mg	IM IFN $\beta$ -1a 30 $\mu$ g	TRANSFORMS	Cohen et al. 2010	✓	✓	✓	✓
Fingolimod 0.5 mg and 1.25 mg	Placebo	FREEDOMS	Kappos et al.	✓	✓	✓	✓

*Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.*

Treatment	Comparators	Trial Name	Primary Citation	Base Cases		Sensitivity Analyses	
				1	2	1	2
				All Years, 80% RRMS	2000 Onward, 100% RRMS	All Years, 100% RRMS	2000 Onward, 80% RRMS
			2010				
Fingolimod 0.5 mg and 1.25 mg	Placebo	Japanese Phase II study	Saida et al. 2012	✓			✓
Fingolimod 1.25 mg and 5 mg	Placebo	FTY720 D2201 Study Group	Kappos et al. 2006	✓			✓
GA 20 mg	GA 40 mg	Dose Comparison 9006 Study Group	Cohen et al. 2007	✓	✓	✓	✓
GA 20 mg	GA 40 mg	FORTE Study Group	Comi et al. 2011	✓	✓	✓	✓
GA 20 mg	IFNβ-1b 250 µg	BECOME	Cadavid et al. 2009	✓			✓
GA 20 mg	IM IFNβ-1a 30 µg	CombiRx	Lublin 2012	✓	✓	✓	✓
GA 20 mg	Placebo	Bornstein (1987)	Bornstein et al. 1987	✓		✓	
GA 20 mg	Placebo	Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study	Johnson et al. 1995	✓		✓	



Treatment	Comparators	Trial Name	Primary Citation	Base Cases		Sensitivity Analyses	
				1	2	1	2
				All Years, 80% RRMS	2000 Onward, 100% RRMS	All Years, 100% RRMS	2000 Onward, 80% RRMS
		Group					
GA 20 mg	Placebo	European/Canadian Glatiramer Acetate Study	Comi et al. 2001	✓		✓	
IFNβ-1b 250 µg	IFNβ-1b 500 µg, GA 20 mg	BEYOND	O'Connor et al. 2009	✓	✓	✓	✓
IFNβ-1b 250 µg	Placebo	IFNB MS Study Group	Duquette et al. 1993	✓		✓	
IM IFNβ-1a 30 µg	Placebo	MSCRG	Jacobs 1996	✓		✓	
Laquinimod 0.1 mg and 0.3 mg	Placebo	Laquinimod in Relapsing MS	Polman et al. 2005	✓			✓
Laquinimod 0.3 mg and 0.6 mg	Placebo	LAQ/5062	Comi et al. 2008	✓	✓	✓	✓
Laquinimod 0.6 mg	IM-IFNβ-1a 30 µg, placebo	BRAVO	Vollmer et al. 2012	✓	✓	✓	✓
Laquinimod 0.6 mg	Placebo	ALLEGRO	Comi et al 2012	✓	✓	✓	✓
Natalizumab 300 mg	Placebo	AFFIRM	Polman et al. 2006	✓	✓	✓	✓
Rituximab 1000 mg	Placebo	HERMES	Hauser et al.	✓	✓	✓	✓

Treatment	Comparators	Trial Name	Primary Citation	Base Cases		Sensitivity Analyses	
				1	2	1	2
				All Years, 80% RRMS	2000 Onward, 100% RRMS	All Years, 100% RRMS	2000 Onward, 80% RRMS
			2008				
SC IFN $\beta$ -1a 44 $\mu$ g	GA 20 mg	REGARD	Mikol et al. 2008	✓	✓	✓	✓
SC-IFN $\beta$ -1a 44 $\mu$ g	IM-IFN $\beta$ -1a 30 $\mu$ g	EVIDENCE	Panitch et al. 2002	✓	✓	✓	✓
SC-IFN $\beta$ -1a 44 $\mu$ g	IM-IFN $\beta$ -1a 30 $\mu$ g, IFN $\beta$ -1b 250 $\mu$ g	Etemadifar et al.	Etemadifar et al. 2006	✓	✓	✓	✓
SC-IFN $\beta$ -1a 44 $\mu$ g	Placebo	PRISMS	Ebers et al. 1998	✓		✓	
Teriflunomide 7 mg and 14 mg	Placebo	TEMPO	O'Connor et al. 2011	✓	✓	✓	✓
Teriflunomide 7 mg and 14 mg	Placebo	Teri in MS	O'Connor et al. 2006	✓	✓	✓	✓
Teriflunomide 7 mg and 14 mg	Placebo	TOWER	Kappos et al. 2012	✓	✓	✓	✓
Teriflunomide 7 mg and 14 mg	SC-IFN $\beta$ -1a 44 $\mu$ g	TENERE	Vermersch et al. 2012	✓	✓	✓	✓

## 7 OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN

Legemiddelverket har i flere år vurdert kostnadseffektivitet av legemidler som søker opptak til forhåndsgodkjent refusjon. Slike vurderinger baserer seg på ”Forskrift om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv.(blåreseptforskriften)”.

Følgende faglige kriterier vurderes:

- Om legemidlet skal brukes til behandling av alvorlige sykdommer eller av risikofaktorer som med høy sannsynlighet vil medføre eller forverre alvorlig sykdom
- Om sykdommen eller risiko for sykdom som nevnt i punktet over medfører behov eller risiko for gjentatt behandling over en langvarig periode
- Om legemidlet har en vitenskapelig godt dokumentert og klinisk relevant virkning i en definert, aktuell pasientpopulasjon
- Om kostnadene ved bruk av legemidlet står i et rimelig forhold til den behandlingmessige verdi og til kostnader forbundet med alternativ behandling.

Produsenten av legemiddelet utarbeider en legemiddeløkonomisk analyse for å dokumentere at disse kriteriene er oppfylt hvorpå Legemiddelverket kritisk vurderer den innsendte analysen med tilhørende dokumentasjon.

Legemiddelverket har fra 2013 fått i oppdrag fra Helse- og omsorgsdepartementet å vurdere kostnadseffektiviteten av legemidler som vurderes innført i spesialisthelsetjenesten. Vurderingen baseres i hovedsak på legemiddeløkonomiske analyser utarbeidet av legemiddelprodusenten etter tilsvarende mal som for blåreseptsaker.

Vurdering av kostnadseffektivitet kan bidra til at samfunnet kan velge de tiltakene som maksimerer nytte gitt hensyn til fordeling m.m.

For lettere å forstå innholdet i rapporten gis det nedenfor en kort innføring i helseøkonomiske begreper som også i denne saken vil kunne forekomme.

**Legemiddeløkonomisk evaluering** – er en helseøkonomisk evaluering der intervensjonene som evalueres er legemidler

**Intervensjon** – er det behandlingalternativet/legemidlet som vurderes og som er utgangspunkt for analysen.

**Komparator** – er det behandlingalternativet/legemidlet som sannsynligvis vil fortrenge dersom intervensjonen tas i bruk.

**ICER** – er en måleenhet for kostnader i forhold til effekt, for vurdering av kostnadseffektivitet. ICER står for «incremental cost-effect ratio», og angir den inkrementelle kostnads-effekt raten (IKER på norsk):

$$\text{ICER} = \frac{\text{Kostnader Intervensjon} - \text{Kostnader Komparator}}{\text{Helseeffekt Intervensjon} - \text{Helseeffekt Komparator}}$$

Dette betyr at ICER påvirkes av både kostnader og effekter. Usikkerheter rundt en eller begge av disse, kan ha stor betydning for ICER. I analysene inngår legemiddelkostnader,

*Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.*

men også kostnader til sykehusinnleggelse, primærhelsetjenesten m.m. knyttet til de to behandlingene (intervensjon og komparator). ICER angir således netto merkostnad per vunnet enhet helseeffekt for den nye behandlingen sammenliknet med komparator, for eksempel merkostnader per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALYs).

**Kostnadseffektivitet** – en intervensjon vurderes gjerne som kostnadseffektiv (sammenliknet med komparator) dersom ICER er lavere enn det man er villig til å betale for helseeffekten som oppnås. Betalingsvilligheten kan variere med alvorlighetsgrad, effektstørrelse m.m.

**Modeller** – For vurdering av kostnadseffektivitet brukes ofte helseøkonomiske beregningsmodeller. Dette fordi datagrunnlaget fra kliniske studier ofte er for begrenset til å vurdere alle relevante helseeffekter og kostnader over tilstrekkelig lang tidsperiode. I modellene kombineres best mulig informasjon fra ulike kilder matematisk for å anslå forventede effekter på helse, livskvalitet og kostnader av ulike behandlinger.

**QALY** – er et mål på størrelsen av helsegevinster. QALY står for quality adjusted life year, og angir effekt både på levetid og helserelatert livskvalitet. Til beregningene benyttes QALY-vekter (også kalt nyttevekter) for ulike helsetilstander, fra 0 ved død til 1 ved full helse. Ett år med perfekt helse tilsvarer 1 QALY. Dersom et tiltak øker levetiden til en pasient med 1 år, men at kvaliteten på dette året vurderes som lavere enn perfekt helse, vil denne gevinsten få en lavere verdi enn 1. Også effekten av tiltak som ikke er livsforlengende kan måles i QALY, i det de kan bedre helsetilstanden til pasienten i en gitt periode.

**LYG** – er en måleenhet som angir helseeffekten i vunne leveår (life years gained). Denne måleenheten kobles ofte opp mot kostnaden for en behandling og uttrykkes som merkostnad per vunne leveår. I motsetning til QALY tar LYG ikke hensyn til livskvaliteten i de vunne leveårene.

**TTO** – er en måte å måle QALY på. TTO står for ”time trade off”, og går ut på at man enten beskriver en helsetilstand for et individ, eller spør en pasient med tilstanden man ønsker å undersøke, om hvordan han verdsetter tilstanden. Dette gjøres ved at individet blir bedt om å angi hvor mye tid i perfekt helse, av en fremtidig periode på 10 år, individet er villig til å oppgi for å unngå 10 år i tilstanden man vil verdsette.

**SG** – er en måte å måle QALY på. SG står for ”standard gamble”, og går ut på at man enten beskriver en helsetilstand for et individ, eller spør en pasient med tilstanden man ønsker å undersøke, om hvordan han verdsetter tilstanden. Dette gjøres ved at individet blir presentert for to alternativer: Alternativ 1 er å leve resten av livet med tilstanden man vil verdsette; alternativ 2 er en fiktiv intervensjon som enten vil gjøre individet frisk fra tilstanden for resten av individets levetid eller være dødelig. Individet blir så spurt om hvor liten sannsynlighet for overlevelse ved intervensjonen individet vil være villig til å akseptere, og fortsatt takke ja til intervensjonen. Er tilstanden veldig alvorlig og lite

ønskelig, vil pasienten være villig til å risikere livet i større grad og akseptere en lavere sannsynlighet for å overleve intervensjonen.

**Analyseperspektiv** – angir hvilket perspektiv analysen har. Her skiller man gjerne mellom helsetjenesteperspektiv og samfunnsperspektiv. Mens helsetjenesteperspektivet kun tar hensyn til effekter og kostnader i helsetjenesten vil man i et samfunnsperspektiv i tillegg også inkludere andre gevinster/kostnader utenom spesialisthelsetjenesten som endringer i produktivitetstap, spart tid osv.

**Ekstrapolering** – innebærer framskrivning av data utover tidsperioden med konkrete studiedata. Dette vil si en form for modellering av sannsynligheten for fremtidige hendelser basert på tilgjengelige data. Dette gjøres for eksempel i analyser hvor det kun finnes studiedata for en kortere periode. Sannsynligheten for overlevelse vurderes da utover tidsperioden dekket av tilgjengelige studiedata, og man lager en prognose på bakgrunn av dette. En slik ekstrapolering vil kunne brukes som grunnlag for et tidsperspektiv som er lengre enn det finnes studiedata for.

**Diskontering** – er en metode som benyttes for å kunne sammenlikne og summere helseeffekter og kostnader som oppstår i ulike år. De årlige helse- og kostnadsvirkninger omregnes til en nåverdi og i en slik nåverdiberegning blir både helseeffekter og kostnader diskontert med en rate som i skrivende stund er 4 prosent per år. Dette antas å gjelde de fleste tiltak innen helsesektoren. Nåverdien regnes ut etter følgende formel hvor P er nåverdi, F er kostnaden (eller helseeffekten), t er tiden og r er diskonteringsraten:

$$P = \frac{F}{(1 + r)^t}$$

**Deterministisk sensitivetsanalyse (DSA)** – er en usikkerhetsmåling som brukes for å undersøke robustheten av analysen. DSA tar utgangspunkt i en deterministisk hovedanalyse. I den deterministiske hovedanalysen bruker man en fastsatt verdi for hver parameter uten å ta hensyn til usikkerheten rundt parameteren. I en deterministisk sensitivetsanalyse endrer man en og en eller kun et mindre antall variabler om gangen. Ved å gjøre dette får man se effekten en bestemt variabel har på utfallet.

**Probabilistisk sensitivetsanalyse (PSA)** – er en usikkerhetsmåling som brukes for å undersøke robustheten av analysen. De enkelte parametre i den økonomiske beregningsmodellen tilordnes en sannsynlighetsfordeling. I en probabilistisk sensitivetsanalyse utføres en rekke (f.eks. 2000) simuleringer med modellen. I hver simulering trekkes en verdi for hver parameter ut ifra sannsynlighetsfordelingene. Modellen simuleres så med disse parameterverdiene. Hver simulering gir et anslag på kostnader og effekt. En kan derfor si at i en PSA endrer man en rekke gitte variabler innenfor et forhåndsbestemt intervall samtidig i hver simulering. Resultatene av

simuleringene presenteres gjerne som en «sky» i et diagram med merkostnader og mereffekt på hver akse.

**Cost effect acceptability curve (CEAC)** – er en kurve som viser sammenhengen mellom betalingsvillighet og sannsynligheten for kostnadseffektivitet (dvs at ICER er lavere enn ulike nivåer for betalingsvillighet). Kurven er basert på probabilistiske simuleringer og brukes for å vurdere om et tiltak er kostnadseffektivt eller ikke avhengig av hvor tiltaket kan plasseres, over eller under CEAC.

**Credible intervals (CrI) eller kredibilitetsintervaller** gir sannsynligheten (95% oftest) for at den sanne verdien er i dette intervallet, punkttestimatet representerer oftest gjennomsnittet eller median. Kredibilitetsintervaller finner man ved å bruke en bayesiansk statistisk metode istedenfor en frekventist metode (der konfidensintervaller brukes). Når man anvender CrI er det viktig å bemerke at disse skal ikke tolkes som frekventistiske intervaller, for eksempel når intervallet krysser verdien 1 i log-skalaen betyr ikke dette nødvendigvis at resultatet ikke viser forskjell i effekt.

**REFERANSER**

1. Berg-Hansen, P., et al., *High prevalence and no latitude gradient of multiple sclerosis in Norway*. Multiple Sclerosis Journal, 2014: p. 1352458514525871.
2. Ragonese, P., et al., *Mortality in multiple sclerosis: a review*. European journal of neurology, 2008. **15**(2): p. 123-127.
3. Torkildsen, N.G., et al., *Survival and cause of death in multiple sclerosis: results from a 50-year follow-up in Western Norway*. Multiple Sclerosis, 2008. **14**(9): p. 1191-1198.
4. Sadovnick, A., et al., *Cause of death in patients attending multiple sclerosis clinics*. Neurology, 1991. **41**(8): p. 1193-1193.
5. *Nasjonale faglige retningslinjer for diagnostikk, attack- og sykdomsmodifiserende behandling av multipel sklerose*. 2011; Available from:  
<http://helsedirektoratet.no/publikasjoner/nasjonale-faglige-retningslinjer-for-diagnostikk-attack-og-sykdomsmodifiserende-behandling-av-multipel-sklerose/Publikasjoner/nfr-diagnostikk-attack-og-sykdomsmodifiserende-behandling-av-multipel-sklerose.pdf>.
6. *LIS-MS avtaler2014*. 2014; Available from:  
<http://www.lisnorway.no/lisnorway/vedlegg/LIS-MS-anbefalinger--2014.pdf>.
7. *SPC Lemtrada*. Available from:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/no\\_NO/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003718/WC500150521.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003718/WC500150521.pdf).
8. *SPC Gilenya*. Available from:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/no\\_NO/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002202/WC500104528.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002202/WC500104528.pdf).
9. *SPC Tysabri*. Available from:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/no\\_NO/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000603/WC500044686.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000603/WC500044686.pdf).
10. *SPC Rebif*.
11. *STA for Lemtrada, Norge*.
12. Fox, E., et al. *Durable Efficacy of Alemtuzumab in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Patients Who Participated in the CARE-MS Studies: Three Year Follow-Up*. in *65th AAN Annual Meeting*. 2013.
13. Havrdova, E., D. L. Arnold, et al., *Alemtuzumab has durable efficacy in relapsing-remitting multiple sclerosis patients: CARE-MS extension.*, in *7th World Congress on Controversies in Neurology (CONy)2013*: Istanbul, Turkey.
14. Chilcott, J., et al., *Modelling the cost effectiveness of interferon beta and glatiramer acetate in the management of multiple sclerosis* *Commentary: Evaluating disease modifying treatments in multiple sclerosis*. BMJ, 2003. **326**(7388): p. 522.
15. Kurtzke, J.F., *Rating neurologic impairment in multiple sclerosis an expanded disability status scale (EDSS)*. Neurology, 1983. **33**(11): p. 1444-1444.
16. Gani, R., et al., *Cost-effectiveness analyses of natalizumab (Tysabri®) compared with other disease-modifying therapies for people with highly active relapsing-*

- remitting multiple sclerosis in the UK*. *Pharmacoeconomics*, 2008. **26**(7): p. 617-627.
17. O'Connor, P., et al., *Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis*. *New England Journal of Medicine*, 2011. **365**(14): p. 1293-303.
  18. Polman, C.H., et al., *A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis*. *New England Journal of Medicine*, 2006. **354**(9): p. 899-910.
  19. Patzold, U. and P.R. Pocklington, *Course of multiple sclerosis*. *Acta Neurologica Scandinavica*, 1982. **65**(4): p. 248-266.
  20. *Statens legemiddelverk*. Available from: <http://www.legemiddelverket.no/Sider/default.aspx>.
  21. Haas J, H.H., von Rosenstiel P, Karlsston G, Tang D., *Fingolimod reduces the number of severe relapses in patients with relapsing multiple sclerosis: results from Phase III TRANSFORMS and FREEDOMS studies.*, in *ENS 2011 Conference (Poster Presentation)*, 2011.
  22. Kappos, L., et al., *Natalizumab treatment for multiple sclerosis: updated recommendations for patient selection and monitoring*. *The Lancet Neurology*, 2011. **10**(8): p. 745-758.
  23. Pokorski, R.J., *Long-term survival experience of patients with multiple sclerosis*. *Journal of insurance medicine (New York, NY)*, 1996. **29**(2): p. 101-106.
  24. Svendsen, B., et al., *The cost of multiple sclerosis in Norway*. *The European Journal of Health Economics*, 2012. **13**(1): p. 81-91.
  25. Orme, M., et al., *The effect of disease, functional status, and relapses on the utility of people with multiple sclerosis in the UK*. *Value in health*, 2007. **10**(1): p. 54-60.
  26. Prosser, L.A., et al., *Cost-Effectiveness of Interferon Beta-1a, Interferon Beta-1b, and Glatiramer Acetate in Newly Diagnosed Non-primary Progressive Multiple Sclerosis*. *Value in health*, 2004. **7**(5): p. 554-568.
  27. Svendsen, B., et al., *Økonomisk analyse av behandling av MS-pasienter med Tysabri® i Norge*. 2007.