

Hurtig metodevurdering

Pegylert interferon beta-1a (Plegridy) – til behandling av multippel sklerose (MS) – Kosteffekt vurdering sammenliknet med annen etablert førstelinjebehandling ved MS
Vurdering av innsendt dokumentasjon

30-09-2015

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 MT-innehaver, og de presenterte resultater. Legemiddelverket utfører ikke egne helseøkonomiske analyser. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysninger 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)

OPPSUMMERING

Bakgrunn

Plegridy (pegylert interferon beta 1a) er en ny formulering av et legemiddel som allerede er et etablert behandlingstilbud til pasienter med multippel sklerose av relapserende-remitterende type (RRMS). Det er i dag omkring 4100 pasienter som bruker et sykdomsmodifiserende legemiddel ved RRMS i Norge, av disse bruker i overkant av 2500 pasienter en type interferon. Antallet brukere av interferoner har vært synkende de siste to-tre årene.

Alvorlighet og helsetap

MS er en alvorlig sykdom. 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. Standardiserte mortalitetsrater for pasienter med MS er høyere enn for den friske populasjonen og antall tapte leveår varierer mellom 5 og 10 (1, 2).

Effekt

Indirekte sammenligninger tilsier at Plegridy har effekt som kan sammenlignes med andre interferoner og Copaxone. Bivirkningsprofilen kan antas som sammenlignbar, uten at det er vist formelt via indirekte sammenlikninger.

Kostnadseffektivitet

Pt. finnes det ikke kostnadseffektivitetsvurderinger for verken interferon eller peginterferon beta-1a, for den norske populasjonen. Legemiddelverket godtar ikke den innsendte helseøkonomiske analysen på grunn av usikkerhet i inputdata. Kunnskapssenteret jobber for tiden med en fullstendig metodevurdering der interferon beta er inkludert.

Interferon beta-1a er et allerede vel etablert behandlingsvalg innen RRMS og er inkludert i det årlige LIS anbudet. For pegylert interferon beta-1a er det levert anbudspris.

SAMMENDRAG

Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet peginterferon beta 1-a (Plegridy). Legemiddelverket har vurdert klinisk effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet av Plegridy basert på innsendt dokumentasjon fra produsent (Biogen Idec).

Pasientene

Pasienter med RRMS. Sykdomsprevalensen i Norge er estimert til cirka 200 tilfeller per 100.000 innbygger, og det lever cirka 10.000 pasienter med MS i Norge i dag. Sykdommen har to hovedgrupper av sykdomsforløp. Den største gruppen (80 – 90 %) debuterer med en attackvis MS, som betegnes som relapserende-remitterende MS (RRMS). RRMS karakteriseres av tilbakevendende angrep, som vanligvis går i remisjon. Det antas at pasientgrunnet er det samme som per i dag bruker/vil bruke injiserbare sykdomsmodifiserende medikamenter (DMT) i førstelinje behandling.

Alvorlighet og prognosetap

MS er en alvorlig sykdom. 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. Standardiserte mortalitetsrater for pasienter med MS er høyere enn for den friske populasjonen, og antall tapte leveår varierer mellom 5 og 10 (1, 2).

Behandling

Nasjonale behandlingsretningslinjer og LIS avtalene for 2015 (3) gir anbefalinger for valg av behandlingsalternativer ved MS. Denne rapporten har fokus på sykdomsmodifiserende (immunmodulerende) behandling. Behandling av angrepene er ikke inkludert. Det er kun pasienter med RRMS som er kandidater for sykdomsmodulerende behandling, ettersom denne behandlingen er rettet mot å redusere den inflammatoriske aktiviteten som oppstår under et angrep.

Sykdomsmodifiserende behandling ved MS har hovedsakelig en antiinflammatorisk effekt. Behandlingen reduserer risiko for tilkomst av nye angrep og påfølgende utvikling av permanent funksjonssvikt hos pasienter med MS med tegn til inflammatorisk aktivitet. De nasjonale retningslinjene og LIS avtalene deler den medikamentelle behandlingen av RRMS inn i første- og andrelinjebehandling.

Peginterferon administreres subkutan annen hver uke.

Effekt

Dokumentasjon for kliniske effekt og sikkerhet av Plegridy bygger på effektdata fra ADVANCE studien. For å dokumentere effekt sammenlignet med relevante komparatorer har produsenten gjennomført en indirekte sammenlikning (MTC) siden det ikke finnes studier med aktive komparatorer.

Resultatene fra denne MTC er sentrale input-data i den helseøkonomiske analysen.

En grundig redegjørelse av MTC finnes i Vedlegg 1: Legemiddelverkets vurdering av innsendt indirekte sammenligning

Relevans for norske forhold/overførbarhet

Dosering, behandling og komparator er relevant for norsk klinisk praksis.

Kostnadseffektivitet

Kostnadseffektiviteten til Plegridy er altså ikke etablert, men det kan være en del av dagens finansierte behandlingstilbud dersom LIS anbudsanbefalinger følges.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket vurderer budsjettkonsekvensene som usikre. Analysen er oversiktlig og godt gjennomført, men bygger naturligvis på en del antagelser det ikke finnes sikre kilder for.

Legemiddelverket anser det som sannsynlig at en beslutning om å ta Plegridy i bruk vil føre til høyere utgifter for legemiddelbudsjettet. Hvor stor økning i utgifter det vil være snakk om er vanskelig å anslå, men det forventes ikke at disse vil være høyere en 10 millioner NOK i år 5.

INNHALDFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING.....	3
SAMMENDRAG.....	4
LOGG.....	7
1 BAKGRUNN.....	8
1.1 MULTIPPEL SKLEROSE (RELAPSERENDE-REMITTERENDE TYPE) (1).....	8
1.2 BEHANDLING.....	8
1.2.1 <i>Behandling med pegylert interferon (Plegridy)</i>	8
1.2.2 <i>Behandlingsalternativer</i>	9
1.2.3 <i>Pasientgrunnlag</i>	9
2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON.....	9
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER.....	9
2.1.1 <i>Beskrivelse av studier</i>	10
2.1.2 <i>Pågående studier</i>	14
2.2 SYSTEMATISKE OVERSIKTER, METAANALYSER, INDIREKTE SAMMENLIKNINGER.....	14
3 VURDERING AV INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON.....	15
3.1 RELEVANS FOR NORSKE FORHOLD (PICO).....	15
3.2 KVALITET AV DOKUMENTASJONEN.....	15
3.2.1 <i>Primærstudier</i>	15
3.2.2 <i>Systematiske oversikter/metaanalyser/indirekte sammenligninger</i>	15
4 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE.....	15
5 DISKUSJON.....	16
<i>Legemiddelkostnader</i>	16
6 BUDSJETTKONSEKVENSER.....	17
REFERANSER.....	21
VEDLEGG 1: LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV INNSENDT INDIREKTE SAMMENLIGNING.....	22
VEDLEGG 2: KORT OM KOSTNADSMINIMERINGSANALYSER.....	29
VEDLEGG 3: KOMMENTARER FRÅ PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT).....	

LOGG

Bestilling:	ID2014_023 Pegylert interferon beta-1a (Plegridy) – til behandling av multippel sklerose (MS) – Kost-effekt vurdering sammenliknet med annen etablert førstelinjebehandling ved MS.	
Forslagstiller:	LIS MS spesialistgruppe	
Legemiddelfirma:	Biogen Idec	
Preparat:	Plegridy	
Virkestoff:	Pegylert interferon beta-1a	
Indikasjon:	Plegridy er indisert til behandling av voksne pasienter med relapserende-remitterende (attakkvis) multippel sklerose	
ATC-nr:	L03AB13	
Prosess		
	Saksbehandlingstid:	214 dager
	Rapport ferdigstilt:	30-09-2015
	Utredere:	Erik Sagdahl Randi Krontveit Pilar Martin Vivaldi
	Kliniske eksperter:	Grunnet effektivitet tilnærming er klinikere ikke blitt kontaktet i denne utredningen

1 BAKGRUNN

1.1 Multippel sklerose (relapserende-remitterende type) (1)

Multippel sklerose (MS) er en kronisk, immunmediert sykdom som kjennetegnes av demyelinisering og aksonal degenerasjon i sentralnervesystemet (CNS). Årsaken til sykdommen er ukjent, men en antar at den utvikles som en uvanlig respons på en eller flere miljøfaktorer hos arvelig disponerte personer. Sykdommen debuterer vanligst omkring 30 års alder og kan gi betydelig funksjonssvikt.

Sykdommen har to hovedgrupper hva gjelder sykdomsforløp. Den største gruppen (80 – 90 %) debuterer med en attackvis MS, som betegnes som relapserende-remitterende MS (RRMS). RRMS karakteriseres av tilbakevendende angrep, som vanligvis går i remisjon. Hos en del pasienter (10 – 20 %) debuterer imidlertid sykdommen med gradvis progresjon av symptomene og uten angrep. Denne typen MS betegnes som primær progressiv MS (PPMS).

Studier av det naturlige forløpet til MS viser at om lag 8-10 år etter sykdomsdebut vil halvparten av en ubehandlet MS populasjon oppleve begrensninger i gangfunksjon, men kan fortsatt gå over 500 meter. I samme populasjon vil halvparten ha bruk for ensidig støtte for å gå 100 meter etter cirka 20 år. Videre vil halvparten vil ha bruk for rullestol etter cirka 30 år. Median overlevelse er cirka 40 år etter sykdomsdebut.

Norge har en høy forekomst av MS. Det er høyere insidens og prevalens hos kvinner enn hos menn. Sykdomsinsidensen i Norge er estimert til cirka 200 tilfeller per 100.000 innbygger, og det lever cirka 10.000 pasienter med MS i Norge i dag. Standardiserte mortalitetsrater for pasienter med MS er høyere enn for den friske populasjonen og antall tapte leveår varierer mellom 5 og 10. Selv om MS ikke anses som en dødelig sykdom er MS en alvorlig sykdom på grunn av de komplikasjonene relatert til den høye graden av funksjonssvikt pasientene kan oppleve under sykdomsutviklingen (1, 2).

1.2 Behandling

Nasjonale behandlingsretningslinjer (3) og LIS avtalene for 2015 gir anbefalinger for valg av behandlingsoalternativer. Denne rapporten har fokus på sykdomsmodifiserende (immunmodulerende) behandling hos pasienter med RRMS. Behandling av angrepene er ikke inkludert i denne rapporten.

1.2.1 *Behandling med pegylert interferon (Plegridy)*

Virkestoffet peginterferon beta-1a (Plegridy), er et kovalent konjugat av interferon beta-1a, som har indikasjon behandling av voksne pasienter med RRMS. Den anbefalte dosen av Plegridy er 125 mikrogram injisert subkutant annenhver uke, i motsetning til de andre interferon beta (1a og 1b), som injiseres daglig, enten subkutant eller intramuskulært.

Type bivirkninger er omtrent lik andre interferoner. Det er vist sjeldnere injeksjonsstedreaksjoner (på grunn av lavere injeksjonshyppighet) men kraftigere.

For ytterligere informasjon om indikasjon, virkningsmekanisme, dosering og bivirkninger henvises det til SPC (4).

1.2.2 *Behandlingsalternativer*

De nasjonale retningslinjene (3) og LIS avtalene deler den medikamentelle behandlingen av RRMS inn i første- og andrelinjebehandling:

Som førstelinjebehandling finnes følgende preparater:

Injeksjonspreparater: Avonex, Betaferon, Extavia, Rebif og Copaxone.

Preparater i tablettform: Aubagio og Tecfidera.

Som andrelinjebehandling finnes følgende preparater:

Infusjonspreparater: Lemtrada og Tysabri.

Preparat i tablettform: Gilenya.

Ved ytterligere terapivikt kan en i særlige tilfeller vurdere tredjelinjebehandling i form av preparatene: Mitoxantron og Novantrone.

Det er Avonex, Betaferon, Extavia, Rebif og Copaxone som anses som relevante komparatorer når det gjelder vurderingen av Plegridy. Heretter vil rapporten referere til disse fem preparatene som komparatorer og se bort fra tablettformuleringer og andrelinjebehandling.

Per i dag anses effekt- og bivirkningsprofil av de ulike interferonene som er i bruk i norsk klinisk praksis tilnærmet lik, og det er hovedsakelig LIS anbefalinger og enkelte pasientkarakteristika som bestemmer hvilket preparat pasienten skal få innen førstelinjebehandling.

1.2.3 *Pasientgrunnlag*

Produsenten antar at det er cirka 2500 pasienter i Norge (i 2014) som behandles med enten Avonex, Betaferon, Extavia, Rebif eller Copaxone. Legemiddelverket anser denne antakelsen som rimelig.

2 **INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON**

2.1 **Oversikt over relevante, innsendte studier**

Produsenten har dokumentert klinisk effekt av Plegridy til behandling av RRMS gjennom effektdata fra den placebokontrollerte ADVANCE studien. Oversikt over relevante, innsendte studier

Studie (akronym, id nr.)	Referanse	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning
ADVANCE	Biogen Idec Inc. CSR: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of PEGylated Interferon Beta-1a (BIIB017) in Subjects with Relapsing Multiple Sclerosis. 2013	Pasienter med RRMS, EDSS≤5.0	SC pegIFN Q2W (512) SC pegIFN Q4W (500) At the end of Year 1, all placebo patients were randomised to active treatment: Continued SC pegIFN Q2W (438) Continued SC pegIFN Q4W (438) Switched to SC pegIFN Q2W (228) Switched to SC pegIFN Q4W (228)	Placebo (500)

For å dokumentere effekt sammenlignet med relevante komparatorer har produsenten gjennomført en indirekte sammenlikning (MTC) siden det ikke finnes studier med aktive komparatorer. Det er denne MTC som produsenten bruker i sin helseøkonomiske analyse. En grundig redegjørelse av MTC finnes i Vedlegg 1: Legemiddelverkets vurdering av innsendt indirekte sammenlikning

2.1.1 *Beskrivelse av studier*

Det er ADVANCE studien som ble brukt som grunnlag for markedsføringstillatelse for Plegridy (5)

ADVANCE er en global multisenter randomisert dobbelblindet placebo kontrollert studie (første året). Andre året ble pasientene som i begynnelsen var randomisert til placebo armen randomisert til enten pegIFN hver annen eller hver fjerde uke mens pasientene som var i første året randomisert til pegIFN fortsatte med samme doseringsregime. De fleste pasientene i ADVANCE studien var behandlingsnaive (83 %) med moderat sykdom.

Tabell 1 Pasient kjennetegn ADVANCE studien

		PegIFN Q2W (n=512)	PegIFN Q4W (n=500)	Placebo (n=500)
Age, mean \pm SD		36.9 \pm 9.7	36.4 \pm 9.9	36.6 \pm 9.8
% female		70	70	72
Region, n (%)	India	58 (11)	56 (11)	56 (11)
	North America	19 (4)	16 (3)	17 (3)
	Western Europe	41 (8)	39 (8)	38 (8)
	Eastern Europe	355 (69)	355 (71)	354 (71)
	Rest of world	39 (8)	34 (7)	35 (7)
EDSS score	mean \pm SD	2.45 \pm 1.25	2.49 \pm 1.24	2.43 \pm 1.18
	<4, %	83	83	86
	\geq 4, %	17	17	14
Relapses in previous year, mean \pm SD		1.6 \pm 0.7	1.5 \pm 0.6	1.6 \pm 0.7
Relapses in previous 3 years, mean \pm SD		2.6 \pm 1.0	2.5 \pm 0.8	2.6 \pm 1.0
Time since MS diagnosis, years \pm SD		3.9 \pm 5.0	3.3 \pm 4.3	3.6 \pm 4.7
Lesion number, mean \pm SD	T2	48.7 \pm 36.8	51.4 \pm 36.0	50.6 \pm 35.7
	Gd+	1.2 \pm 3.4	1.8 \pm 5.4	1.6 \pm 3.8
Prior MS treatment, n (%)	GA	27 (5)	28 (6)	24 (5)
	IFN β -1b	8 (2)	5 (1)	6 (1)
	IFN β -1a	4 (<1)	6 (1)	5 (1)
Number of lesions, mean \pm SD	T2	49.0 \pm 37.1	51.1 \pm 36.0	50.9 \pm 35.7
	T1	27.9 \pm 28.2	29.6 \pm 31.0	28.3 \pm 29.1
	Gd+	1.2 \pm 3.5	1.8 \pm 5.3	1.6 \pm 3.9

Tabell 2 Endepunkter ADVANCE studien

Primary endpoint	<ul style="list-style-type: none"> • Annualised relapse rate at Year 1
Secondary endpoints	<ul style="list-style-type: none"> • Number of new/newly enlarging T2 hyperintense lesions at Year 1 • Proportion of patients relapsed at Year 1 • Progression of disability as measured by EDSS at Year 1
Tertiary endpoints (clinical)	<ul style="list-style-type: none"> • Annualised relapse rate at Year 2 and over the 2 year treatment period • Proportion of patients relapsed at Year 2 and over the 2 year treatment period • Number of relapses requiring IV steroids at Year 1 and over the 2 year treatment period • Number of MS-related hospitalisations at Year 1 and over the 2 year treatment period • Progression of disability as measured by EDSS at over the 2 year treatment period • Disability progression by MSFC at Year 1 and over the 2 year treatment period[†] • Cognitive changes measured by SDMT at Year 1 and over the 2 year treatment period[†] • Visual function test at Years 1 and 2[†]
Tertiary endpoints (MRI)	<ul style="list-style-type: none"> • Number of new/newly enlarging T2 hyperintense lesions at week 24 and Year 2 • Number of new active lesions at week 24, Year 1, and Year 2 • Number of Gd+ lesions at Years 1 and 2 • Number of new/newly enlarging T1 hypointense lesions at week 24, Year 1 and Year 2 • Volume of T2/T1/Gd+ lesions at week 24, Year 1, and Year 2 • Brain atrophy at Years 1 and 2 • MTR at Years 1 and 2
Tertiary endpoints (PRO)	<ul style="list-style-type: none"> • MSIS-29 at Years 1 and 2 • SF-12 at Years 1 and 2 • EQ-5D at Years 1 and 2

Resultater effektmål

Produsenten har sendt inn interim data for år 2 i den hurtige metodevurderingen.

Legemiddelverket anser analysen og data fra EPAR og SPC (4, 5) som mer relevant for vurderingsformålet. Resultatene vises i tabellen under.

Resultatene etter 2 år bekreftet at effekten ble opprettholdt utover det placebokontrollerte første året av studien. Pasienter som ble eksponert for Plegridy annenhver uke viste en statistisk signifikant reduksjon i forhold til pasienter som ble eksponert for Plegridy hver 4. uke i to år i en post-hoc-analyse av endepunkter inkludert årlig anfallshyppighet (24 %, p=0,0209), risiko for anfall (24 %, p=0,0212), risiko for progresjon av funksjonsnedsettelse bekreftet etter 24 uker (36 %, p=0,0459) og MRI-endepunkter (nye/forstørrede T2 60 %, Gd+ 71 % og T1 hypointense lesjoner 53 %, p<0,0001 for alle).

Tabell 3 Kliniske resultater og MRI-resultater fra SPC

	Placebo	Plegridy 125 mikrogram annenhver uke	Plegridy 125 mikrogram hver 4. uke
Kliniske endepunkter			
n	500	512	500
Årlig anfallsfrekvens	0,397	0,256	0,288
Relativ risiko		0,64	0,72
95 % KI		0,50 – 0,83	0,56 – 0,93
P-verdi		p=0,0007	p=0,0114
Andel pasienter med attack	0,291	0,187	0,222
HR		0,61	0,74
95 % KI		0,47 – 0,80	0,57 – 0,95
P-verdi		p=0,0003	p=0,020
Andel med progresjon av funksjonsnedsettelse bekreftet etter 12 uker*	0,105	0,068	0,068
HR		0,62	0,62
95 % KI		0,40 – 0,97	0,40 – 0,97
P-verdi		p=0,0383	p=0,0380
Andel med progresjon av funksjonsnedsettelse bekreftet etter 24 uker *	0,084	0,040	0,058
HR		0,46	0,67
95 % KI		(0,26 – 0,81)	(0,41 – 1,10)
P-verdi		p=0,0069	p=0,1116
MRI-endepunkter			
n	476	457	462
Gjennomsnittlig [Median] antall nye eller nylig forstørrede T2 hyperintense lesjoner (område)	13,3 [6,0] (0 – 148)	4,1 [1,0] (0 – 69)	9,2 [3,0] (0 – 113)
lesjoner, gjennomsnittlig forhold (95 % KI)		0,33 (0,27, 0,40)	0,72 (0,60, 0,87)
P-verdi		p<0,0001	0,0008
Gjennomsnittlig [Median] antall Gd-forsterkende lesjoner (område)	1,4 [^] [0,0] (0 – 39)	0,2 [0,0] (0 – 13)	0,9 [0,0] (0 – 41)
%-vis reduksjon vs placebo		86	36
P-verdi		p<0,0001	p=0,0738
Gjennomsnittlig [Median] antall nye T1 hypointense lesjoner(område)	3,8 [1,0] (0 – 56)	1,8 [0,0] (0 – 39)	3,1 [1,0] (0 – 61)
%-vis reduksjon vs placebo		53	18
P-verdi		p<0,0001	0,0815

HR: Hasardratio

KI: Konfidensintervall

* Vedvarende progresjon av funksjonsnedsettelse ble definert som minst ett poeng økning i EDSS ≥ 1 fra baseline eller 1,5 poeng økning for pasienter med EDSS 0 ved baseline, med en varighet på 12/24 uker.

[^]n=477

Pasienter som ikke hadde respondert på tidligere MS-behandling ble ikke inkludert i studien.

Undergrupper av pasienter med høyere sykdomsaktivitet ble definert ut fra attack og MRI-kriterier som angitt nedenfor, med følgende effektresultater:

- For pasienter med ≥ 1 anfall i foregående år og ≥ 9 T2-lesjoner eller ≥ 1 Gd+ lesjon (n=1401) var årlig anfallsfrekvens etter 1 år 0,39 for placebo, 0,29 for Plegridy hver 4. uke og 0,25 for Plegridy annenhver uke.

Resultater i denne undergruppen var i overensstemmelse med resultatene for den totale populasjonen.

- For pasienter med ≥ 2 anfall i foregående år og minst 1 Gd+ lesjon (n=273) var årlig anfallsfrekvens etter 1 år 0,47 for placebo, 0,35 for Plegridy hver 4. uke og 0,33 for Plegridy annenhver uke.

Resultater i denne undergruppen var numerisk sett i overensstemmelse med resultatene for den totale populasjonen, men ikke statistisk signifikant.

Resultater bivirkninger (5)

Sikkerhetsprofilen ble dokumentert i studiene 301 og 302. Det finnes ingen direkte sammenlikning mellom Plegridy og andre interferoner. En indirekte sammenlikning mellom Plegridy, Avonex (IM) og Rebif (SC) sendt til EMA ble brukt til å dokumentere at det er stor likhet i bivirkningsprofil mellom disse interferonene. Når det gjelder injeksjonsstedsrelaterte bivirkninger, viste det seg å være en høyere frekvens hos pasienter som fikk Plegridy sammenliknet med pasienter som brukte Avonex (IM), men sammenliknbar hos pasienter som brukte Rebif. EMAs CHMP konkluderte med at sikkerhetsprofilen for Plegridy kan anses som sammenliknbar til andre ikke peginterferoner.

2.1.2 Pågående studier

Det pågår en studie (ATTAIN) for pasienter som har fullført 2 år i ADVANCE studien og som vil kunne gi 4 års data. Produsenten har ikke sendt inn noe data fra denne studien. Endelige resultater forventes i mars 2016.

2.2 Systematiske oversikter, metaanalyser, indirekte sammenlikninger

En grundig redegjørelse av innsendt MTC kan finnes i vedlegg 1. Legemiddelverket har forkastet produsentens MTC som grunnlag til å vise mereffekten av Plegridy sammenliknet med relevante komparatorer og vil derfor ha fokus på ADVANCE studien og EPAR som grunnlag til å dokumentere effekten av Plegridy (tilstrekkelig sammenliknbar effekt- og bivirkningsprofil med ikke pegylerte interferoner beta-1a).

3 VURDERING AV INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON

3.1 Relevans for norske forhold (PICO) ¹

Studiepopulasjon i forhold til klinisk praksis (P)

Legemiddelverket finner at studiepopulasjon er relevant i henhold til den som vil kunne bruke Plegridy i norsk klinisk praksis.

Intervensjon i forhold til klinisk praksis (I)

Legemiddelverket finner at intervensjon er relevant i henhold til den som vil kunne bruke Plegridy i norsk klinisk praksis.

Komparator i forhold til klinisk praksis (C)

I ADVANCE studien ble det bruk placebo som komparator. Dette er ikke en relevant komparator, men basert på avsnittene over, antar Legemiddelverket at effekt- og bivirkningsprofil for Plegridy er sammenliknbar andre interferoner beta-1a.

Utfallsmål (O)

Utfallsmålet ARR er relevant i henhold til klinisk praksis. Når det gjelder EDSS, ble dette definert i studieprotokollen på en litt ukonvensjonell måte (5) og ikke i henhold til internasjonale retningslinjer for MS diagnose/behandling. Biogen ble bedt om å analysere data på nytt i henhold til retningslinjer definisjonen.

3.2 Kvalitet av dokumentasjonen

3.2.1 *Primærstudier*

Legemiddelverket finner innsendt klinisk dokumentasjon (ADVANCE studien) som relevant for å vise klinisk effekt for Plegridy overfor placebo og som grunnlag for å gjøre indirekte sammenlikninger med andre intervensjoner.

3.2.2 *Systematiske oversikter/metaanalyser/indirekte sammenligninger*

Den MTC analysen som er gjort (vedlegg 1) er ikke robust nok til å konkludere at Plegridy er bedre enn komparatorerne. Den kan dermed heller ikke brukes til å konkludere at Plegridy ikke er dårligere enn komparatorerne. Legemiddelverket antar det er rimelig at Plegridy har tilsvarende effekt som de andre interferonene beta-1a på grunn av at virkningsmekanismen er den samme og pegyleringen kun endrer doseringshyppighet.

4 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE

Biogen Idec har levert en full helseøkonomisk modell basert på en effektfordel for Plegridy sammenlignet med Copaxone. Modellen åpner også for at ulike interferoner kan brukes som

¹ Patients, Intervention, Comparator, Outcome

komparator. Som tidligere beskrevet finner Legemiddelverket at det er svært usikkert om Plegridy har en fordel ovenfor andre interferoner med hensyn på effekt.

Grunnlaget for den helseøkonomiske analysen er en effektfordel for Plegridy fra en MTC. Denne MTC analysen er ikke robust og kan ikke anvendes for å beregne kostnadseffektivitet for Plegridy. Legemiddelverket ser derfor bort fra innsendt helseøkonomisk analyse.

5 DISKUSJON

Kostnadseffektivitet for interferonene under norske forhold er til nå ikke vurdert, selv om bruken er etablert. Kunnskapscenteret arbeider med en fullstendig metodevurdering for MS legemidler der alle interferoner som er i bruk i Norge er inkludert. Hvis det antas tilnærmet lik effekt av Plegridy vs. andre interferonene beta -1a, blir da også Plegridy vurdert. Da vil legemiddelkostnadene være avgjørende.

Legemiddelkostnader

Dersom Plegridy tas i bruk, blir det naturlig at den inkluderes i den årlige LIS anbud for MS legemidler og at bruken begrunnes på samme måte som preparater i Tabell 4 under (LIS anbefalingene) og i tråd med utlysningsskriteriene til LIS i påvente av Kunnskapscenterets fullstendig metodevurdering for MS legemidler.

Plegridy ble tilbudt gjennom LIS til en pris på 91 822 NOK per år. Dette er en legemiddelkostnad som er høyere enn Copaxone og mange av de andre interferonene, men rimeligere enn Rebif 44, og kun noe dyrere enn Avonex (begge to interferon beta-1a) som vist i tabellen. Prisene for Rebif i tabellen under er for ferdigfylte injeksjonspenner.

Tabell 4 LIS anbudspriser 2015, årlig legemiddelkostnad

Legemiddel	LIS-pris	LIS-pris uten MVA
<i>Plegridy 125 µg</i>	<u>114 669</u>	<u>91 735</u>
<i>Avonex 30 µg</i>	<u>104 286</u>	<u>83 429</u>
<i>Rebif 22 µg</i>	<u>91 355</u>	<u>73 084</u>
<i>Rebif 44 µg</i>	<u>115 756</u>	<u>92 605</u>
<i>Betaferon 250 µg</i>	<u>66 315</u>	<u>53 052</u>
<i>Extavia 250 µg</i>	<u>60 061</u>	<u>48 049</u>
<i>Copaxone 20 mg</i>	<u>87 131</u>	<u>69 705</u>

Dersom LIS anbefalingene følges vil Plegridy brukes på en kostnadseffektiv måte siden det er prisforskjell som hovedsakelig bestemmer bruksrekkefølge i førstelinje injiserbar behandling.

6 BUDSJETTKONSEKVENSER

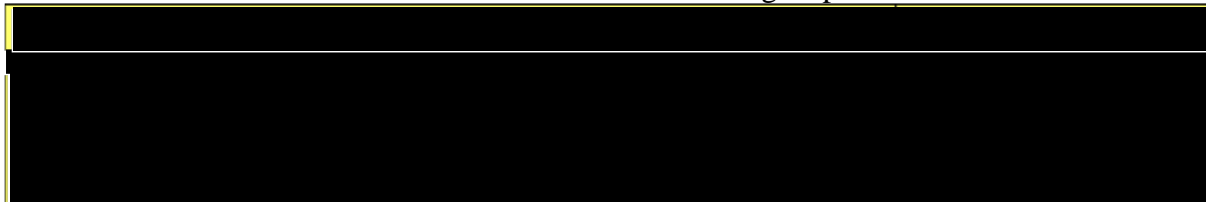
Produsenten av Plegridy har levert en analyse over budsjettkonsekvensene ved at Plegridy blir besluttet tatt i bruk. Legemiddelverket har gjort en analyse av disse beregningene.

Pasientgrunnlag

Produsenten benytter data fra tidligere år for å analysere trender i behandling av RRMS-pasienter og salg frem til i dag, og bruker disse videre for å forsøke å forutsi hvordan markedet vil fortsette å utvikle seg de neste årene. Analysene estimerer et antall pasienter på i overkant av 6000. Dette er basert på befolkningsgrunnlag og insidens av MS og videre andel pasienter med RRMS av MS-pasienter.



Videre beregnes antall pasienter som vil kunne behandles med legemidler indisert for RRMS, og videre hvor stor andel av disse som vil bruke interferoner og Copaxone.

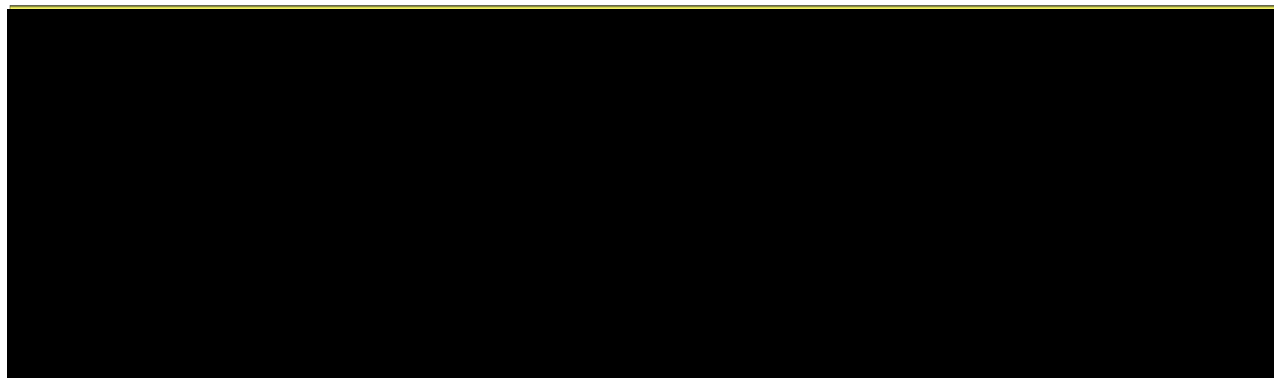


Det sees en sterk negativ utvikling i antall pasienter indisert for interferon-behandling. Dette forklares med trenden sett de siste år, hvor pasienter i økende grad får tilbud om tablettbehandling som Tecfidera (dimetylfumarat) og Aubagio (teriflunomide).

Legemiddelverket er enige i antagelsen om en negativ salgsutvikling av interferoner og Copaxone. Legemiddelverket følger salgsutviklingen i MS-markedet, og har lagt merke til den positive trenden for Tecfidera og Aubagio på bekostning av interferoner og Copaxone. Hvordan denne trenden utvikler seg videre er vanskelig å anta. Dersom trenden avtar vil vi få et høyere pasientgrunnlag for behandling med interferoner og Copaxone.

Markedsandeler

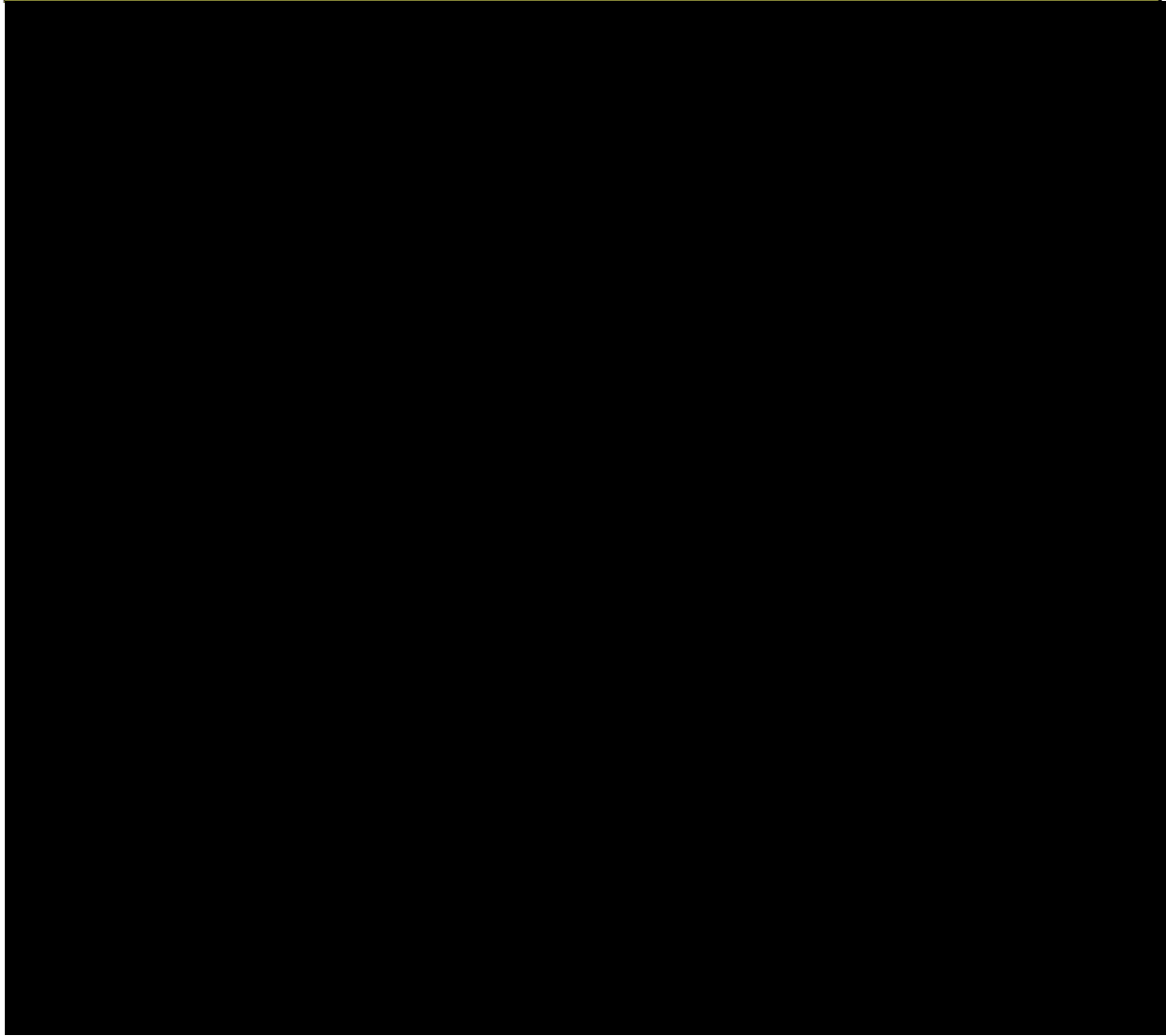
Produsenten har videre gitt anslag for markedsandeler interferonene imellom og Copaxone og beregnet antall pasienter indisert for behandling med bakgrunn i tidligere estimert pasientpopulasjon.



Utviklingen av markedsandeler interferonene imellom i en situasjon dersom Plegridy blir eller ikke blir tatt i bruk, er vanskelig å vurdere. Legemiddelverket mener at produsentens analyse er usikker, men ikke urealistisk.

Budsjettkonsekvenser

Med bakgrunn i estimert pasientantall, estimerte markedsandeler og gjeldende legemiddelpriser har produsenten beregnet budsjettkonsekvensene av å ta Plegridy i bruk. Som vist i tabellen under estimeres budsjettkonsekvensene til drøye 3,5 millioner NOK i år 5, noe som er en beskjeden økning. Den beskjedne økningen skyldes hovedsakelig antagelsen om den negative salgstrenden for interferoner og Copaxone som gruppe.

**Oppsummerte usikkerhetsmomenter i budsjettanalysen**

- Salgsutvikling for interferoner og Copaxone som gruppe
- Markedsandeler
- Priser på legemidlene ved årlige LIS-anbud

Konklusjon budsjettkonsekvenser:

Legemiddelverket vurderer budsjettkonsekvensene som usikre. Analysen er oversiktlig og godt gjennomført, men bygger naturligvis på en del antagelser det ikke finnes sikre kilder for. Legemiddelverket anser det som sannsynlig at en beslutning om å ta Plegridy i bruk vil føre til høyere utgifter for legemiddelbudsjettet. Hvor stor økning i utgifter det vil være snakk om er vanskelig å anslå, men det forventes ikke at disse vil være høyere en 10 millioner NOK i år 5.

Legemiddelprisene kan endres årlig gjennom LIS-anbud, og dette kan igjen påvirke salgsutvikling og markedsandeler legemidlene imellom. Dette vil ha konsekvenser for budsjettberegningene.

Statens legemiddelverk, 30-09-2015

Kristin Svanqvist (e.f.)
fungerende avdelingsdirektør

Hilde Røshol (e.f.)
fungerende seksjonssjef

REFERANSER

1. Ragonese P, Aridon P, Salemi G, D'amelio M, Savettieri G. Mortality in multiple sclerosis: a review. *European journal of neurology*. 2008;15(2):123-7.
2. Sadovnick A, Eisen K, Ebers GC, Paty DW. Cause of death in patients attending multiple sclerosis clinics. *Neurology*. 1991;41(8):1193-.
3. 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>.
4. SPC Plegridy. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002827/WC500170302.pdf.
5. EPAR Plegridy. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002827/WC500170303.pdf.
6. Tolley K, Hutchinson M, You X, Wang P, Sperling B, Taneja A, et al. A Network Meta-Analysis of Efficacy and Evaluation of Safety of Subcutaneous Pegylated Interferon Beta-1a versus Other Injectable Therapies for the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *PloS one*. 2015;10(6):e0127960. Epub 2015/06/04.
7. Network meta-analyses in national clinical guidelines: a description and quality assessment [database on the Internet]. Available from: <http://www.g-i-n.net/document-store/g-i-n-conferences/berlin-2012/orals/o17-stegenga.pdf>.
8. Indirect Treatment Comparison/Network Meta-Analysis Study Questionnaire to Assess Relevance and Credibility to Inform Health Care Decision Making: An ISPOR-AMCP-NPC Good Practice Task Force Report. Available from: <http://www.ispor.org/indirect-treatment-study-use-guideline.pdf>.
9. Dias S, Welton NJ, Sutton AJ, Caldwell DM, Lu G, Ades A. Evidence synthesis for decision making 4 inconsistency in networks of evidence based on randomized controlled trials. *Medical Decision Making*. 2013;33(5):641-56.
10. ; Available from: <http://ir.tevapharm.com/mobile.view?c=73925&v=203&d=1&id=1963253>.

VEDLEGG 1: LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV INNSENDT INDIREKTE SAMMENLIGNING

Det er utført en systematisk litteraturgjennomgang med nettverksmetaanalyse (NMA) for å se på effekten av pegylert interferon beta 1a (Plegridy) versus andre injiserbare sykdomsmodifiserende medikamenter (DMT) til behandling av attack vis multippel sklerose (RRMS) ved hjelp av en mixed treatment comparison (MTC). Dette er beskrevet i dokumentet «An update to SR & MTC of injectable DMTs in relapsing multiple sclerosis» fra november 2014 og en artikkel basert på denne NMA er publisert. (6)

Hovedhensikten med denne NMA var å fastsette effekt og sikkerhet for injiserbare DMT hos RRMS pasienter. For å tilpasse resultatene til bestilt hurtig metodevurdering ble hovedmålet endret til:

Vurdere den relative effekten av peginterferon beta 1a (Plegridy) versus andre injiserbare DMT til behandling av RRMS pasienter

Vurdere sikkerheten av peginterferon beta 1a (Plegridy) og andre DMT til behandling av RRMS pasienter

Legemiddelverket har utredet innsendt dokumentasjon. Til dette er flere referanser blitt brukt:

- NICE (7)
- ISPOR (8)
- EU netHTA, Internal validity of randomized controlled trials
Evidence Synthesis for Decision Making 4 Inconsistency in Networks of Evidence Based on Randomized Controlled Trials (9)

Det er ISPOR sine guidelines som brukes for å strukturere redegjørelsen av innsendt NMA i dette vedlegget.

En NMA/MTC stiller strenge krav til likhet og konsistens, slik som tradisjonelle direkte metaanalyser, og vurderes gjennom relevans og troverdighet (credibility).

Det er flere forhold i foreliggende analyse som gir betydelig usikkerhet rundt resultatet på grunn av vesentlige svakheter i relevans og troverdighet.

Vurdering av NMA relevans:

Litteratursøket er gjort i relevante databaser og kongresser, men over et svært langt tidsspenn (1960 til 27. mars 2014). Upublisert materiale er innhentet, men begrenset til Biogens egne studier. Det er ikke gjort forsøk på å innhente upublisert materiale fra andre kilder.

Dette er kilde til publikasjons bias.

Predefinerte inklusjonskriterier er objektive og presise slik det framstår i innsendt dokumentasjon. Eksklusjonskriteriene vurderes som subjektive da de beskriver at studier uten subgruppeanalyser av interesse ble ekskludert fordi de kunne introdusere heterogenitet. Det står ikke beskrevet hva slags subgrupper dette dreier seg om, og eksklusjonskriteriene er således ikke objektive.

Legemiddelverket har identifisert studier for glatiramer acetat 40 mg og som var publisert på søketidspunktet, men utelatt fra analysen uten noen forklaring (10).

Legemiddelverket ba firmaet om å redegjøre for dette med følgende svar:

1. Litteratursøk

- a. Tidsrom og avgrensning i søk har medført at relevantstudier er blitt utelatt (f eks GA40mg)
- b. Eksklusjonskriterier er subjektive og kan medføre cherry picking (f eks eksklusjon av GA 40 pga ikke analysert subgruppe?)

Svar: Det var bare godkjente studier som ble tatt med. Da arbeidet ble gjort var ikke GA40mg godkjent. Vennligst se vedlagte publikasjon. Eksklusjonskriteriene var således ikke subjektive.

I svaret henviser Biogen til Tolley et al 2015. Legemiddelverket vil påpeke at denne artikkelen er sponset av Biogen Idec og fire av åtte forfattere/medforfattere er ansatte hos Biogen Idec på tidspunktet artikkelen ble skrevet/ publisert.

Dette er kilde til bias med hensyn på beslutninger og avgjørelser som tas under utarbeidelse av NMA.

Verken i denne artikkelen eller i innsendt dokumentasjon beskrives «bare godkjente studier» som inklusjonskriteria eller «ikke godkjente studier» som eksklusjonskriteria.

Legemiddelverket stiller seg skeptisk til troverdigheten av litteratursøket grunnet avvikende svar fra produsenten og innsendt/publisert dokumentasjon.

Mangel på GA40 mg studier medfører svakhet når det gjelder vurderingen av relevans (mangel på relevante intervensjoner)

Med denne informasjon kan man allerede nå konkludere at NMA er utilstrekkelig som grunnlag for beslutning.

Legemiddelverket har allikevel vurdert troverdigheten.

Vurdering av troverdighet:

I metodebeskrivelsen står det beskrevet at det ikke er gjort metaanalyser på noen utfallsmål. Legemiddelverket etterspurte følgende:

2. Forestplots

- a. Det bes om at forestplots for alle de andre intervensjonene mot placebo sendes inn. Både fra metaanalysene (source data) og NMA.

Det ble ettersendt forestplots som viste dette.

Når det i innsendt dokumentasjon samt i den publiserte artikkelen framkommer at det ikke er gjort direkte metaanalyser, men det allikevel ettersendes, er Legemiddelverket i tvil om disse metaanalysene er gjort før eller etter NMA.

Om metaanalysene er gjort etter NMA er dette en såkalt «fatal flaw» som er grunn til å forkaste hele NMA.

Siden vurdering av relevans var grunn nok til ikke å godta NMA har ikke Legemiddelverket bedt om videre dokumentasjon i denne forbindelse.

MTC analysene er gjort ved hjelp av Bayesiansk analyse og med relevante utfallsmål for effekt (ARR, CDP 3 måneder og 6 måneder). Utfallsmålene CDP 3 og 6 er usikre på grunn av måten de måles på (subjektivitet), endret over tid (fra 1960 til i dag), metode for fastsettelse av EDSS score endret over tid. Slike forskjeller medfører en del heterogenitet i resultatene. Legemiddelfirmaet har gjort sensitivitetsanalyser, men Legemiddelverket mener at disse ikke ivaretar usikkerheten på grunn av forholdene beskrevet ovenfor. I den publiserte artikkelen (Tolley et al 2015) kan man også lese følgende:

“Secondly, in conducting this NMA, as with other indirect treatment comparison analyses, we have assumed that the populations are sufficiently similar to ensure comparability. Additionally, we have assumed that, whatever differences exist, occur randomly due to natural variation rather than potentially unmeasured, inherent differences between the trials and their populations. In this analysis, although baseline characteristics appeared similar, a sensitivity analysis was performed which found there was a low risk of bias across studies 15 of 16 studies (results from one study were not clear). Regardless, a degree of heterogeneity in trial results should be expected and accounted for in the precision of estimates. Moreover, NMAs can be considered observational studies and, as such, residual confounding will always be present. Systematic differences in characteristics among trials in a network can bias indirect comparison results. Results of the sensitivity analysis involving exclusion of trials based on certain characteristics were not different from that of the main analysis, which included all trials. Although not all possible sensitivity analyses were performed, key sensitivity analyses were carried out, specifically analyses regarding the exclusion of heterogeneous studies.”

Vurdering av teknisk utførelse:

Bayesiansk analyse gir et kredibilitetsintervall rundt et posterior mean og angir ikke signifikans eller p-verdier av et punktestimert slik som i frekventistiske analyser. I foreliggende dokumentasjon henvises det ofte til statistisk signifikans, og dette sår tvil om forståelsen av analysen. Dessuten angir figurer og tabeller kredibilitetsintervall og konfidensintervall om hverandre.

Siden sikkerhet og bivirkninger er undersøkt under en rekke ulike forhold i studiene, er utfallsmålene for sikkerhet ikke presentert som komparative risikorater mellom ulike intervensjoner, men som annualisert risiko og uten noen p-verdi.

Ingen studier ble ekskludert på grunn av forskjeller i baseline pasientkarakteristika selv om dette kunne introdusere heterogenitet. Det ble angitt at sensitivitetsanalyser med og uten slike studier var gjort og skulle avdekke hvor robust hovedanalysen var.

Disse analysene foreligger ikke i innsendt dokumentasjon.

Random og fixed effekts analyser er gjort med evaluering av DIC og Tau^2 . Tau^2 er en parameter som ikke nødvendigvis henger sammen med hvor mye heterogenitet som foreligger. I^2 er å foretrekke. Valg av random vs. fixed effekt modell skal ikke kun baseres på statistiske tester, men ut fra utvalgsrammen. Det er åpenbart at den diversiteten som finnes i de inkluderte studiene introduserer klinisk heterogenitet som gir en betydelig usikkerhet i resultatene.

For CDP utfall er det beskrevet sensitivitetsanalyser ved at 1 årsdata fra studier med 2 års oppfølgingstid er ekstrahert fra Kaplan-Meier kurver i publikasjonene. Dette er metoder som introduserer stor usikkerhet.

I hovedanalysen ble alle studiene inkludert uavhengig av varighet, og studiens varighet lagt til som en variabel i modellen. Dette er en akseptabel metode.

Sensitivitetsanalyser er gjort med hensyn på mulighet for bias på grunn av blindingsmetoder i primærstudiene og utvalgsstørrelsen. Små studier ($n < 50$ per arm) og studier med uklar blindingsprosedyre.

Det står beskrevet at test for inkonsistens indikerte at det var inkonsistens mellom direkte og indirekte evidens for IFN beta 1a 30 mcg qw mellom de placebokontrollerte studiene BRAVO og MSCRG og den aktiv kontrollerte studien INCOMIN og sistnevnte ble derfor definert som en outlier og ekskludert. Beskrivelse av INCOMIN studien og begrunnelse for hvorfor den kunne introdusere inkonsistens er ikke vist. Siden studien er av rett design, med rett pasientpopulasjon og med rett intervensjon må det angis en grunn for eksklusjon utover resultatet av en test. Slik det framstår, ble denne studien ikke ekskludert i seleksjonsprosessen, men etter at MTC analysen er gjort. Inkonsistens er imidlertid ikke en egenskap knyttet til en bestemt studie, men knyttet til looper i nettverket.

Legemiddelverket mener at det ikke er korrekt å ekskludere studier på dette grunnlaget, og sensitivitetsanalyser er essensielt.

Beskrivelsen av «trials in progress» er svært uklar og det kan ikke trekkes ut fra dette om noen slike studier ble inkludert eller ikke.

Baseline pasientkarakteristika: Det er angitt at mean baseline EDSS skår varierer fra 2,2 til 2,5 på side 34. I tabell 25 varierer mean baseline EDSS fra 1,9 til 3. Mean antall angrep foregående år angis å variere fra 1,4 til 1,9 på side 34, mens det i tabell 24 varierer fra 1 til 2,4. Det konkluderes

at studiene er sammenliknbare basert på baseline karakteristika. Siden baseline EDSS skår og antall angrep er viktige potensielle effektmodifiserende faktorer er det lite tillitsvekkende at ikke korrekte verdier angis i teksten og at det er feilaktige verdier det konkluderes rundt.

I vurderingen av inkluderte studier angis det at i studien til Calabrese et al. 2011 var det signifikant forskjell i bl.a. EDSS mellom behandlingsnaive og tidligere behandlede pasienter. Denne studien rapporterte også per-protokoll analyser av dataene. Begge forhold er kilder til bias og det burde vært gjort sensitivitetsanalyse med og uten denne studien.

Vurderingen av bivirkninger viser at Plegridy er assosiert med høyest annualisert risiko både for bivirkninger uavhengig av grad og type og for alvorlige bivirkninger sammenliknet med komparatorerne. For spesifikke bivirkninger er det mer varierende resultat avhengig av type. Risiko for å seponere medikamentet på grunn av bivirkninger og død gir høyest risiko for Plegridy sammenliknet med komparatorerne.

I innsendt dokumentasjon (An update to SR & MTC of injectable DMTs in relapsing multiple sclerosis, 2014) konkluderes som følger:

“The overall comparison of efficacy outcomes indicated a superior response of PEG-IFN beta-1a 125 mcg q2w in comparison to placebo for all efficacy outcomes. PEG-IFN beta-1a 125 mcg q2w demonstrated a relatively better efficacy profile, especially in terms of ARR and CDP sustained for 3 months and 6 months, compared to the approved injectable DMTs; although statistical significance was not achieved for any of these comparisons except for comparison of PEG-IFN beta-1a 125 mcg q2w with IFN beta-1a 30 mcg qw for CDP sustained for 6 months.

The assessment of safety and tolerability outcomes for PEG-IFN beta-1a 125 mcg q2w was limited by the absence of long-term results for PEG-IFN beta-1a, while most of the safety data for other injectable DMTs were available for ≥ 2 years. Hence, the other injectable DMTs received an undue advantage over PEG-IFN beta-1a 125 mcg q2w since the incidence of AEs observed with MS therapy are reportedly higher during the initial year of treatment. Nonetheless, PEG-IFN beta-1a 125 mcg q2w demonstrated the potential to reduce the risk of some of the AEs associated with currently approved injectable DMTs, such as depression, fatigue, leucopenia, nausea, and elevated levels of neutralizing antibodies.”

I den publiserte artikkelen (Tolley et al 2015) konkluderes det som følger:

“Based on the evidence from the systematic literature review and NMA, peginterferon beta-1a demonstrated comparable efficacy compared to non-pegylated IFNs and GA in the treatment of RRMS. In addition, based on the descriptive analysis of relative safety data, peginterferon beta-1a is well-tolerated and has the potential to reduce the frequency of some of the more prevalent AEs associated with most injectable DMTs, such as flu-like symptoms and injection site reactions. The efficacy profile, the lower injection frequency, and a consistently more favorable safety profile of the peginterferon beta-1a 125 µg every 2 weeks regimen make it a suitable alternative to other approved injectable DMTs for the treatment of patients with RRMS.”

Fra EPAR kan man lese følgende:

“The chosen definition of relapses was in accordance with the widely accepted clinical definition. Disability (3-month sustained disability progression) was included as a secondary endpoint, however, it was only ranked 3rd among the secondary endpoints. In this assessment, disability was considered to be the most important secondary endpoint. Furthermore, the CHMP noted that the applied definition of sustained disability progression was unconventional and not in line with the MS guideline as regards the required increase in EDSS score based on baseline EDSS as well as duration of persistence of disability worsening (3 months versus 6 months). Hence, the applicant was requested to re-analyse the data in line with the guideline requirements. Finally, the CHMP discussed the impact of the absence of an active comparator in the pivotal study, which raised the question if the efficacy of peginterferon beta-1a was comparable to that of other interferon beta products. To address this question, the applicant performed an across-study comparison of efficacy and safety data between peginterferon beta-1a and the non-pegylated beta-interferons as well as other MS products available in the EU at the time of this report. However, indirect comparison to historical data was considered problematic due to differences in the MS patient populations recruited in these studies, background therapy, endpoints (3 month- or 6 month sustained disability progression), duration of the studies (one or two years) and standards of care. Still, with all caveats of such a comparison, the CHMP agreed that the relative reduction of ARR and time to sustained disability progression observed for peginterferon beta-1a and the non-pegylated beta-interferons were in a comparable range, which provides some reassurance. Overall, as superiority of BIIB017 over placebo has been shown for the duration of one year, and was supported by 2 years of data on maintenance of effect, the lack of an active comparator was not considered an essential issue with respect to establishing efficacy of Plegridy.”

Oppsummering:

Vurdering av relevans er nok til å ikke godta resultatene fra NMA som grunnlag for en helseøkonomisk modell av type CUA. Det kan ikke konkluderes basert på foreliggende MTC analyse at Plegridy har bedre klinisk effekt enn andre injiserbare DMT til behandling av RRMS. Legemiddelverket bruker derfor ikke CUA modellen som anvender resultater fra NMA som inputdata.

Generelt er rapporten uoversiktlig og sentral informasjon om inkluderte studier, pasientkarakteristika, resultater fra direkte sammenlikninger, vurdering av heterogenitet og sensitivitetsanalyser er lagt til tabeller i appendikser og ikke i hoveddokumentet eller er manglende.

Det er uklårheter i litteratursøket med eksklusjon av en relevant intervensjon, eksklusjon av en studie basert på inkonsistens og manglende relevante sensitivitetsanalyser. Spesielt problematisk er dette fordi det er resultatene fra de direkte analysene som ligger til grunn for beregning av kostnadseffektiviteten til Plegridy og ikke de indirekte mot komparatorene.

Innen kredibilitetsintervallet (eller konfidensintervallet) endres også konklusjonen seg fra at Plegridy dominerer komparatoren til at den blir dominert. Dette gjør det vanskelig å vurdere hvor

robust resultatet er. Dessuten henvises det til den gode effekten av pegylert interferon i behandling av kronisk hepatitt C som er en helt annen tilstand en RRMS.

Bivirkningsprofilene er ikke sammenliknet via MTC. Dette er en svakhet.

VEDLEGG 2: KORT OM KOSTNADSMINIMERINGSANALYSER

Kostnadsminimeringsanalyse (CMA). Denne type analyser inkluderes i retningslinjene som en anbefalt analysemetode i visse situasjoner der bruk av andre analysemetoder framstår som en sløsing med utredningsressurser. Slike situasjoner er når det er rimelig å anta at effekten (inkludert bivirkninger) er omtrent lik og det enten er betydelig kostnadsforskjell mellom tiltakene eller er liten kostnadsforskjell mellom tiltakene. I det første tilfellet er det lite sannsynlig at en fullstendig analyse vil vise at det dyre tiltaket er kostnadseffektivt. I det siste tilfellet er det lite sannsynlig at det er betydelig forskjell i kostnadseffektiviteten til de to tiltakene.

Det er imidlertid en forutsetning for å bruke kostnadsminimeringsanalyse at det er god dokumentasjon for at tiltakene har omtrent likeverdige effekt. CMA kan ikke brukes dersom det foreligger evidens fra non-inferiority studier som viser at preparatet det søkes om refusjon for ikke er non-inferior.

Effektdataene bør være fra en direkte sammenlikning. Dersom det ikke finnes effektdata fra en direkte sammenlikning mellom intervensjonen og sammenlikningsalternativet, kan det gjøres en indirekte sammenlikning. At direkte sammenliknende studier ikke finnes skal dokumenteres gjennom et systematisk søk. Den indirekte sammenlikningen bør gjøres via et felles sammenlikningsalternativ (også kalt justert indirekte sammenlikning). Ikke-justerte indirekte sammenlikninger godtas som regel ikke, og hvis søker leverer en slik, må det begrunnes nøye. En forutsetning for at en indirekte sammenlikning skal være valid er at de inkluderte studiene er tilstrekkelig like med hensyn på populasjon, intervensjon (f. eks behandlingsvarighet og dosering) og effektmål. Det må dokumenteres at denne forutsetningen er oppfylt.

VEDLEGG 3: KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)

Biogen er av den oppfatning at anvendt indirekte sammenlikning (MTC) er av tilstrekkelig kvalitet for å kunne legges til grunn for en kostnadseffektivitetsvurdering av Plegridy. Legemiddelverket har ikke sannsynliggjort at svakhetene til Plegridy sin MTC er mer vesentlige enn tidligere anvendte MTC som legemiddelverket har godkjent og funnet av høy nok kvalitet.

Vurdering av relevans

- 1) Tydligere redegjørelse: Legemiddelverket bør i større grad skille mellom hva som er vesentlig og mindre vesentlig i sin redegjørelse av hvorfor en MTC forkastes, samt foreta en mer ryddig argumentasjon for denne beslutningen. Dette vil gjøre det enklere for produsenten og anvende en MTC som legemiddelverket vil akseptere ved neste metodeinnlevering.
- 2) Transparens: For at legemiddelverkets vurderinger skal bli mer transparente bør legemiddelverket i fremtiden nytte en formalisert gjennomgang av de MTC som vurderes. Dette vil gjøre det mulig for produsenten å vite på hvilket grunnlag en MTC er forkastet eller godkjent. Legemiddelverket sin vurdering av de MTC som er godkjent, er svært knapp og lite informativ. Dette gjør det vanskelig for utenforstående å vurdere legemiddelverket sitt arbeid.

Vurdering av troverdighet

- 3) Rimelige vurderinger: Tilbakemeldingene fra legemiddelverket må være av saklig karakter. I rapporten til Legemiddelverket heter det bl. a.: «I svaret henviser Biogen til Tolley et al 2015. Legemiddelverket vil påpeke at denne artikkelen er sponset av Biogen Idec og fire av åtte forfattere/medforfattere er ansatte hos Biogen Idec på tidspunktet artikkelen ble skrevet/publisert» Denne kritikken er usaklig. Dersom Legemiddelverket ikke aksepterer MTC sponset av produsent, vil de nødvendigvis måtte forkaste de fleste MTC innsendt i forbindelse med en refusjonssøknad. En produsent skal ha god flaks hvis en uavhengig MTC som inkluderer det nye legemiddelet blir gjort akkurat når det skal markedsføres. Det er således kilde til bias «med hensyn på beslutninger og avgjørelser som tas under utarbeidelse av NMA», s 23 i enhver MTC i en refusjonssøknad. Dette inkluderer også MTC gjort av CRO.
- 4) Forsvarlighet: Legemiddelverket bør unngå å fremme kommentarer som kan oppfattes som fordomsfull eller utilbørlig i sin vurdering av nye metoder. I rapporten heter det bl. a. at «Dessuten henvises det til den gode effekten av pegylert interferon i behandling av kronisk hepatitt C som er en helt annen tilstand en RRMS.» Antakelsen om at pegylering som metode kan gi effektforskjeller innen RRMS fordi pegylering har gitt dokumentert effektforskjeller innen kronisk hepatitt C, oppfattes av mange som rimelig.
- 5) Spekulasjoner: Spekulasjoner hører heller ikke hjemme i rapportene til Legemiddelverket. «Om metaanalysene er gjort etter NMA er dette en såkalt «fatal flaw» som er grunn til å forkaste hele NMA»s 23. Legemiddelverket spekulerer her om de er gjort etter, og sier at de ikke har spurt om videre dokumentasjon siden de allerede har forkastet MTC basert på

«relevans». Siden Legemiddelverket ikke har fått avgjort om metaanalysene er gjort før eller etter, vil det være uriktig å inkludere denne spekuleringen i rapporten.

Vurdering av utførelse

- 6) *Behandlingstid*: Statens legemiddelverk har brukt 203 dager på hurtig metodevurdering av Plegridy. Legemiddelverket har således tatt seg svært god tid til å vurdere utelukkende kliniske data og MTC, ettersom legemiddelverket har valgt å se bort fra innsendt helseøkonomisk analyse. Biogen etterlyser tettere dialog tidligere i prosessen slik at nødvendige avklaringer, korrigeringer og ekstrainnsendelser kan gjennomføres med minst mulig tap av tid.
- 7) *Prosess*: Biogen vil samtidig beklage at metodeinnleveringen ble oppfattet som uoversiktlig. Vi vil i den anledning minne om at både de regionale helseforetakene og legemiddelverket har behandlet Plegridy med svært lite forutsigbare prosesser. Legemiddelverket ønsket først ikke en hurtig metodevurdering av Plegridy høsten 2014 fordi Kunnskapssenteret skulle gjøre en full metodevurdering som inkluderte Plegridy. Julen 2014 gikk de regionale helseforetakene ut i media og meddelte at ingen nye metoder kunne forskrives før det forelå en godkjent hurtig metodevurdering. Den 20. januar 2015 åpnet legemiddelverket for at Plegridy kunne gå gjennom en hurtig metodevurdering. Det er fire måneder etter at Plegridy fikk pris. Produsentens helseøkonomiske analyse for Plegridy ble tilsendt legemiddelverket 28. februar 2015.