

Hurtig metodevurdering

Teriflunomid (Aubagio) til behandling av relapserende-remitterende multippel sklerose

14_11_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)

1 OPPSUMMERING

Pasientpopulasjon (sykdom)

Multippel 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 multippel 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 den friske populasjonen og antall tapte leveår varierer mellom 5 og 10 [2] (Opp imot 10 år i Norge). [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 fokus kun på sykdomsmodifiserende behandling 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.

Aubagio er et sykdomsmodifiserende legemiddel og har indikasjon for behandling av voksne pasienter med RRMS.

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

Innen førstelinjebehandling finnes følgende preparater:

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

Innenfor andre linje behandling finnes følgende preparater:

- Tysabri, Gilenya, og Lemtrada

Metode

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

Effekt og sikkerhet-relevante kliniske studier

I Tabell 1 under vises det til hovedstudiene mht. effektdokumentasjon for Aubagio:

Tabell 1: Beskrivelse av relevante studier med Aubagio

Study	Aim	Study design	Interventions	Patient population	Number of patients randomised	Study duration	Status	References
TEMSO* (EFC6049)	To evaluate the efficacy and safety of Aubagio® in reducing the frequency of relapses and delaying the accumulation of physical disability	Phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group design study	Once-daily oral dose of 7 mg or 14 mg of Aubagio® versus placebo	Patients aged 18-55 years with RMS and with an EDSS of ≤5.5 and had two relapses in the prior 2 years or one relapse in the prior year	1088	108 weeks	Completed	(O'Connor 2011)
TENERE* (EFC10891)	To evaluate the effectiveness and safety of Aubagio® versus Rebif® (SC IFN beta-1a new formulation)	Phase III, international, multicentre, randomised, parallel-group, rater-blinded superiority study	Once-daily oral dose of 7 mg or 14 mg of Aubagio® versus Rebif® (target dose: 44 µg)	Patients aged 18-55 years with RMS and with an EDSS of ≤5.5	324	115 weeks	Completed	(Vermersch 2012)
TOWER* (EFC10531)	To evaluate the effect of Aubagio® on the frequency of relapses, on worsening of disability and fatigue, as well as safety	Phase III, multi-centre, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study	Once-daily oral dose of 7 mg or 14 mg of Aubagio® versus placebo	Patients aged 18-55 years with RMS who have had two relapses in the prior 2 years or one relapse in the prior year	1169	56 to 160 weeks (screening period of 4 weeks, followed by 48-152 weeks of treatment, and 4 weeks follow-up)	Completed	(Confavreux 2014)
TOPIC (EFC6260)	To demonstrate that early treatment with Aubagio® prevents or delays conversion to clinically definite MS, delays disability progression, and to evaluate long-term safety	International, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group study	Once-daily oral dose of 7 mg or 14 mg of Aubagio® versus placebo	Patients aged 18-55 years experiencing the first acute or subacute, well-defined neurological event consistent with demyelination	618**	108 weeks	Main outcomes presented by Miller and colleagues (Miller 2014)	(Clinicaltrials.gov 2012b)
Long-term extension of TEMSO study (LTS6050)	To evaluate long-term safety and tolerability of Aubagio® in RMS and to document long-term efficacy on disability progression, relapse rate, and MRI parameters	Phase III, long-term extension of the multinational, double-blind, placebo-controlled study	Once-daily oral dose of 7mg or 14 mg of Aubagio®	Patients aged 18-55 years who have completed the TEMSO study	1080**	292 weeks	Ongoing, estimated to be completed in August 2015	(Clinicaltrials.gov 2012a)

*Pivotal trial; **Estimated enrollment. Abbreviations: EDSS: Expanded Disability Status Scale; IFN: Interferon; MRI: Magnetic Resonance Imaging; RMS: Relapsing forms of Multiple Sclerosis; SC: Subcutaneous

Markedsføringstillatelse (MT) baserer seg på TEMSO, TOWER og TENERE studiene.

Relevans for norske forhold

Studiepopulasjonen i TEMSO, TENERE og TOWER studiene ansees å være representativ for pasienter som vil være aktuelle for førstelinje behandling med Aubagio i klinisk praksis. Intervensjon i studiene var Aubagio 7 og 14 mg. Det er kun Aubagio 14 mg som har markedsføringstillatelse, det er 14 mg dosering som brukes i Norge og som samsvarer med godkjent preparatomtale for Aubagio.

I den anvendte «mixed treatment comparison» (heretter MTC) er det effekt og sikkerhetsdata fra både 7 og 14 mg som brukes. Dette er i tråd med vanlig praksis for MTC analyser.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har beregnet, med den foreliggende dokumentasjonen, at det er sannsynlighetsovervekt for at Aubagio representerer et kostnadseffektivt behandlingsalternativ. Dette er sammenlignet med Copaxone og Legemiddelverket finner at Aubagio er dominant sammenlignet med Copaxone.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har godtatt anslag om at oral behandling vil ta av markedet i løpet av fem år. Copaxone blir i stor grad fortrent, men fordi det orale markedet vil deles med Tecfidera vil budsjettvirkningene med sannsynlighetsovervekt være negative og derfor gi innsparinger. Dette er gitt dagens priser.

2 KORT 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 behandlingsalternativet/legemidlet som vurderes og som er utgangspunkt for analysen.

Komparator – er det behandlingsalternativet/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, 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 sensitivitetsanalyse (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 sensitivitetsanalyse 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 sensitivitetsanalyse (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 sensitivitetsanalyse 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.

INNHOLDSFORTEGNELSE

1	OPPSUMMERING	3
2	KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN	6
	LOGG	11
3	BAKGRUNN	12
3.1	MULTIPPEL SKLEROSE (RELAPSERENDE- REMITTERENDE MS).....	12
3.2	BEHANDLING.....	12
3.2.1	<i>Behandling med teriflunomid (Aubagio)</i>	13
3.2.2	<i>Behandling med komparator (Copaxone)</i>	14
4	INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR TERIFLUNOMID (AUBAGIO)	14
4.1	OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER.....	14
4.1.1	<i>RCT studiene</i>	14
4.1.2	<i>Mixed Treatment Comparison (MTC)</i>	18
4.2	LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV TILSENDE KLINISK DOKUMENTASJON.....	19
4.2.1	<i>Relevans for søknaden (PICO)</i>	19
4.2.2	<i>Kvalitet av dokumentasjonen</i>	23
5	INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE AV TERIFLUNOMID (AUBAGIO)	24
5.1	MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER.....	24
5.1.1	<i>Analyseperspektiv</i>	25
5.1.2	<i>Pasientpopulasjonen</i>	26
5.1.3	<i>Intervensjon</i>	26
5.1.4	<i>Komparator</i>	26
5.1.5	<i>Kostnader (input data)</i>	28
5.2	RESULTATER.....	29
5.3	SENSITIVITETS- OG SCENARIOANALYSER.....	30
5.4	LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE.....	30
5.4.1	<i>Relevans av analysen mht søkt PICO</i>	30
5.4.2	<i>Modellstruktur</i>	30
5.4.3	<i>Effekt- og helsenyttedata i modellen</i>	32
5.4.4	<i>Kostnadsdata</i>	33
5.5	DISKUSJON OG LEGEMIDDELVERKETS EGNE BEREGNINGER.....	33
6	BUDSJETTKONSEKVENSER	36
7	KONKLUSJON	37
8		39
8.1	APPENDIKS A OVERSIKT STUDIER INNSENDT MTC.....	39
	REFERANSER	69

LOGG

Bestilling: ID2013_001 Teriflunomide (Aubagio) førstelinje behandling av MS
Legemiddelfirma: Sanofi_Genzyme AS
Preparat: Aubagio
Virkestoff: Teriflunomid
Indikasjon: Aubagio er indisert for behandling av voksne pasienter med relapserende-remitterende (atakkvis) multippel sklerose
ATC-nr: L04AA31
Prosess: Analyse mottatt Statens legemiddelverk: 09-05-2014
Saksbehandlingstid: 189 dager
Kliniske eksperter: Det har ikke vært behov for ytterligere kontakt med kliniske eksperter. Dette pga. nylig arbeid med andre RRMS legemidler der kliniske eksperter har vært involvert.

3 BAKGRUNN

3.1 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.

Norge har en høy forekomst av MS. Det er høyere insidens og prevalens hos kvinner enn hos menn. Sykdomsprevalens i Norge estimeres å være cirka 200 tilfeller per 100.000 innbyggere. Cirka 10.000 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.

Studier av det naturlige forløpet av MS viser at omlag 8-10 år etter sykdomsdebut vil halvparten av en ubehandlet MS populasjon (inkludert både attakkvis og primær progressiv MS) oppleve begrensninger i gangfunksjon, men kan fortsatt gå over 500 meter (Expanded Disability Status Scale; EDSS = 4,0). I samme populasjon vil halvparten av pasientene ha bruk for unilateral støtte for å gå hundre meter (EDSS = 6,0) etter cirka 20 år, halvparten vil ha bruk for rullestol (EDSS = 7,0) etter cirka 30 år, og median overlevelse er cirka 40 år etter debut av sykdommen. [5]

Standardiserte mortalitetsrater for pasienter med MS er høyere enn for den friske populasjonen og antall tapte leveår varierer mellom 5 og 10[2]. 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. [4]

3.2 Behandling

Nasjonale behandlingsretningslinjer samt LIS avtalene for 2014 [5, 6] gir anbefalinger for valg av behandlingsalternativer. Behandling av attackene er ikke inkludert i denne rapporten. Det er kun sykdomsmodifiserende behandling hos pasienter med RRMS denne rapporten har fokus på.

Sykdomsmodifiserende (immunmodulerende) behandling ved MS har hovedsakelig en antiinflammatorisk effekt. Behandlingen reduserer risiko for tilkomst av nye attacker og påfølgende utvikling av permanent funksjonssvikt hos pasienter med RRMS og pasienter i tidlig fase av sekundær progressiv MS (SPMS) med fortsatt tegn til inflammatorisk sykdomsaktivitet.

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

Innen førstelinjebehandling finnes følgende preparater:

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

Innenfor annenlinjebehandling finnes følgende preparater:

- Tysabri, Gilenya, og Lemtrada (Lemtrada har en indikasjon som lar pasienten få det som første linje behandling, men brukes som annenlinje behandling p.t. i norsk klinisk praksis).

I den senere tiden, har spesialistmiljøene begynt å foreslå å dele klassifisering av RRMS i lite aktiv og svært aktiv. Internasjonale scoringer, for eksempel RIO score er også begynt å bli brukt også for å hjelpe til med å ha et mer standardisert verktøy når det gjelder endringer i behandlingsalgoritme.

3.2.1 Behandling med teriflunomid (Aubagio)

Aubagio er indisert for behandling av voksne pasienter med relapserende-remitterende (atakkvis) multipel sklerose. Behandling bør initieres under tilsyn av en lege med erfaring i behandling av sykdommen. Mekanismen bak Aubagios terapeutiske effekter ved multipel sklerose er ikke fullstendig klarlagt.

Aubagio er et immunmodulerende middel med antiinflammatoriske egenskaper som selektivt og reversibelt hemmer det mitokondriske enzymet dihydroorotat-dehydrogenase (DHO-DH), som er nødvendig for de novo syntese av pyrimidin. Dette resulterer i at teriflunomid reduserer proliferasjon av celler i celledeling som trenger de novo syntese av pyrimidin for å utvikles.

Den nøyaktige mekanismen for den terapeutiske virkningen av teriflunomid på MS er ikke fullt ut forstått, men den medieres av et redusert antall lymfocytter.

Behandlingen bør startes og overvåkes av en lege som har erfaring med behandling av multipel sklerose.

Anbefalt dose av AUBAGIO er 14 mg én gang daglig.

De vanligste bivirkningene hos pasienter behandlet med Aubagio er influensa, øvre luftveisinfeksjon, urinveisinfeksjon, parestesi, diaré, økt ALAT, kvalme og håravfall. Generelt var diaré, kvalme og alopeci mild til moderat og forbigående og førte sjelden til avbrytelse av behandlingen.

Aubagio representerer et nytt behandlingsalternativ og er ett av de første oral doserte immunmodulerende legemidler som har indikasjon for RRMS pasienter. Dosering og

administrasjonsform kan gi et fortrinn for pasienter som ikke kan bruke sprøyter eller som reagerer kraftig ved sprøytstikk.

Med foreliggende data anses Aubagio å ha en lav og mild bivirkningsprofil, også sammenlignet med de andre relevante sammenligningsalternativ.

Legemiddelverket henviser til Aubagios preparatomtale for utvidet informasjon i dosering og bruk.[7]

3.2.2 Behandling med komparator (Copaxone)

Firmaet legger til grunn som komparator Copaxone (glatirameracetat). Legemiddelverket henviser til preparatomtale for dett preparatet for utvidet informasjon i dosering og bruk. [8]

Nåværende retningslinjer samt LIS anbefalingene klassifiserer Copaxone innen førstelinje behandling. Copaxone er indisert for behandling av pasienter som har gjennomgått en isolert nevrologisk hendelse, og som vurderes å ha høy risiko for å utvikle klinisk manifest multippel sklerose.

Copaxone er indusert for reduksjon av residivhyppighet hos ambulante pasienter (som kan gå uten hjelp) med RRMS. Virkningsmekanismen bak den terapeutiske effekten av glatirameracetat hos MS-pasienter er ikke fullstendig kjent. Den antas å virke ved å endre immunprosesser som i dag er antatt å være ansvarlig for patogenesen ved MS. Anbefalt dosering er 20 mg subkutan en gang daglig. Reaktive antistoffer mot glatirameracetat ble funnet i pasientsera etter daglig langtidsbehandling med Copaxone. Maksimalnivå ble nådd etter en gjennomsnittlig behandlingstid på 3-4 måneder og avtok deretter og stabiliserte seg på et nivå litt høyere enn utgangsverdien. Det er ingen holdepunkter for at disse antistoffene nøytraliserer eller påvirker den kliniske effekten. I alle kliniske studier var reaksjoner på injeksjonsstedet de mest hyppige bivirkningene, og de ble rapportert av de fleste av pasientene som fikk Copaxone.

4 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR TERIFLUNOMID (AUBAGIO)

4.1 Oversikt over relevante, innsendte studier

4.1.1 RCT studiene

I tabell 1 vises det til hovedstudiene mht. effektdokumentasjon:

Markedsføringstillatelse (MT) baserer seg på TEMSO, TOWER og TENERE studiene. Effekten av Aubagio ble vist i to placebokontrollerte studier, TEMSO og TOWER, som evaluerte doser på 7 mg og 14 mg teriflunomid én gang daglig hos pasienter med RRMS.

Effekten av Aubagio ble sammenlignet med effekten av subkutan interferon beta-1a.

Det er Aubagio i 14 mg dosering som benyttes for å vise effektdata i TEMSO studien:

Totalt 1088 pasienter med RMS ble randomisert til å få 7 mg (n = 366) eller 14 mg (n = 359) teriflunomid eller placebo (n = 363) i 108 uker. Alle pasientene hadde fått fastslått diagnosen MS (basert på McDonald-kriterier (2001)), hadde vist et relapserende klinisk forløp, med eller uten progresjon, og hadde opplevd minst 1 attack i løpet av det siste året før studien, eller minst 2 angrep i løpet av de siste 2 årene før studien.

Da de ble med i studien, hadde pasientene EDSS-score (Expanded Disability Status Scale) $\leq 5,5$.

Gjennomsnittsalderen i studiepopulasjonen var 37,9 år.

De fleste pasientene hadde relapserende-remitterende multipel sklerose (91,5 %), men en undergruppe pasienter hadde sekundærprogressiv (4,7 %) eller progressiv relapserende multipel sklerose (3,9 %).

Gjennomsnittlig antall angrep i løpet av det siste året før inklusjon i studien var 1,4, der 36,2 % av pasientene hadde gadoliniumforsterkede lesjoner ved baseline.

Median EDSS-score ved baseline var 2,50. 249 pasienter (22,9 %) hadde EDSS-score $> 3,5$ ved baseline.

Gjennomsnittlig varighet av sykdommen siden første symptomer var 8,7 år.

De fleste pasientene (73 %) hadde ikke fått sykdomsmodifiserende behandling i løpet av de 2 siste årene før inklusjon i studien.

Det primære endepunkt i TEMSO studien var ARR.

Sekundære endepunkter var "sustained disability progression confirmed at 12 weeks", endring i total lesjonsvolum (MRI), andel angrep frie pasienter (108 uker).

Det ble også registrert pasientrapportert tretthet og livskvalitet.

Studieresultatene er vist i tabell 3.

TOWER studien:

Totalt 1169 pasienter med RMS ble randomisert til å få 7 mg (n = 408) eller 14 mg (n = 372) teriflunomid eller placebo (n = 389) med varierende varighet av behandlingen, som ble avsluttet 48 uker etter at siste pasient ble randomisert. Alle pasientene hadde fått fastslått diagnosen MS (basert på McDonald-kriterier (2005)), viste et relapserende klinisk

forløp med eller uten progresjon, og hadde opplevd minst 1 attack i løpet av året før studien eller minst 2 attacker i løpet av de siste 2 årene før studien.

Da de ble med i studien, hadde pasientene EDSS-score (Expanded Disability Status Scale) $\leq 5,5$.

Gjennomsnittsalderen i studiepopulasjonen var 37,9 år.

De fleste pasientene hadde relapserende-remitterende multippel sklerose (97,5 %), men en undergruppe pasienter hadde sekundærprogressiv (0,8 %) eller progressiv relapserende multippel sklerose (1,7 %).

Gjennomsnittlig antall attacker i løpet av det siste året før inklusjon i studien var 1,4. Det er ingen data for gadoliniumforsterkede lesjoner ved baseline.

Median EDSS-score ved baseline var 2,50; 298 pasienter (25,5 %) hadde EDSS-score $> 3,5$ ved baseline.

Gjennomsnittlig varighet av sykdommen siden første symptomer var 8,0 år.

De fleste pasientene (67,2 %) hadde ikke fått sykdomsmodifiserende behandling i løpet av de 2 siste årene før inklusjon i studien.

Det primære endepunkt i TOWER studien var ARR.

Sekundære endepunkter var “sustained disability progression confirmed at 12 weeks”, og andel pasienter attack frie (108 uker). I sin søknad har firmaet rapportert dette etter 48 uker med et resultat som favoriserer effektforskjell mellom Aubagio og placebo.

Legemiddelverket mener at det er uke 108 (som rapportert i MT prosessen) som skal brukes.

Forskjellen mellom å rapportere data etter 48 eller 108 uker er vist i tabellen under:

Tabell 2: Atakkfri etter uke 48 og uke 108 Aubagio 14 mg

	TOWER	
	Aubagio	Placebo
Atakkfri uke 108	57,1 %	46,8 %
Hazard ratio (CI 95 %) uke 108	0,63, (0,50, 0,79)□	
p-verdien uke108	p < 0,0001	
Atakkfri uke48	76,3 %	60,6 %
Hazard ratio reduksjon uke 48	36,9 %	
p-verdien uke48	p < 0,0001	

Studieresultatene er vist i tabell 3.

Tabell 3: Hovedresultater (for godkjent dose, ITT-populasjon)

	TEMZO-studien		TOWER-studien	
	Teriflunomid 14 mg 388	Placebo 363	Teriflunomid 14 mg 370	Placebo 388
N				
Klinisk utfall				
Annualisert relapsrate	0,37	0,54	0,32	0,50
Risikoforskjell (CI _{95%})	-0,17 (-0,26, -0,08)***		-0,18 (-0,27, -0,09)****	
Attakkfri ^{uke 108}	56,5 %	45,6 %	57,1 %	46,8 %
Hazard ratio (CI 95 %)	0,72, (0,58, 0,89)**		0,63, (0,50, 0,79)****	
3-måneders varig progresjon av funksjonshemming ^{uke 108}	20,2 %	27,3 %	15,8 %	19,7 %
Hazard ratio (CI _{95%})	0,70 (0,51, 0,97)*		0,68 (0,47, 1,00)*	
6-måneders varig progresjon av funksjonshemming ^{uke 108}	13,8 %	18,7 %	11,7 %	11,9 %
Hazard ratio (CI _{95%})	0,75 (0,50, 1,11)		0,84 (0,53, 1,33)	
MRI endepunkter				
Endring i BOD ^{uke 108 (1)}	0,72	2,21		
Relativ endring i forhold til placebo	67 %***			
Gjennomsnittlig antall Gd-forsterkede lesjoner i uke 108	0,38	1,18	Ikke målt	
Relativ endring i forhold til placebo (CI _{95%})	-0,80 (-1,20, -0,39)****			
Antall unike aktive lesjoner/scan	0,75	2,46		
Relativ endring i forhold til placebo (CI _{95%})	69 %, (59 %, 77 %)****			

**** p < 0,0001, *** p < 0,001, ** p < 0,01, * p < 0,05 sammenlignet med placebo

(1) BOD: burden of disease: totalt lesjonsvolum (T2 og T1 hypointense) i ml

TENERE studien:

Effekten av teriflunomid ble sammenlignet med effekten av subkutan interferon beta-1a (ved anbefalt dose 44 µg tre ganger pr. uke) hos 324 randomiserte pasienter i en studie med minste behandlingsvarighet på 48 uker (maksimalt 114 uker).

Risiko for svikt (bekreftet angrep eller permanent seponering av behandlingen, uansett hva som kom først) var det primære endepunktet.

Antall pasienter med permanent seponering av behandlingen i gruppen på 14 mg teriflunomid, var 22 av 111 (19,8 %). Årsakene var bivirkninger (10,8 %), manglende effekt (3,6 %), andre årsaker (4,5 %) og ikke mulig å følge opp (0,9 %). Antall pasienter med permanent seponering av behandlingen i gruppen på subkutan interferon beta-1a, var 30 av 104 (28,8 %). Årsakene var bivirkninger (21,2 %), manglende effekt (1,9 %), andre årsaker (4,8 %) og dårlig oppfølging av studieprotokollen (1 %).

Teriflunomid 14 mg/dag var ikke bedre enn interferon beta-1a ved primært endepunkt: den beregnede andelen av pasienter med behandlingssvikt etter 96 uker ved bruk av Kaplan-Meier-metoden, var 41,1 % versus 44,4 % (14 mg teriflunomid versus interferon beta-1a, p = 0,5953).

4.1.2 Mixed Treatment Comparison (MTC)

For å dokumentere effekten av Aubagio i forhold til andre immunmodulerende legemidler, sendte firmaet inn en «Mixed Treatment Comparison» (MTC). Denne er basert på en rekke studier som er gjengitt under punkt 8.1.

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

Legemiddelfirmaet har gjennomført en base case dataanalyse fra en studieseleksjon fra de 52 primære studier inkludert i det systematiske litteratursøket. Legemiddelfirmaet begrunner sitt valg ved å argumentere for at 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.

I MTC ble det gjennomført sensitivitetsanalyser som følger:

- Alle studier uansett år og MS populasjon
- Alle studier uansett år og der $\geq 80\%$ av pasientene har RRMS
- Alle studier fra år 2000 og 100% RRMS pasientpopulasjon
- Studier med minst ett års oppfølging etter opptak fra år 2000 og der $\geq 80\%$ av pasientene har RRMS

Det er resultatene fra sensitivitetsanalyse nummer 2 (kun studier fra året 2000 og studier der $\geq 80\%$ av pasientene har RRMS diagnose) som er brukt som input data (der firma har valgt å bruke data fra MTC fremfor andre kilder) i den helseøkonomiske modellen. *Legemiddelverket er enig i valget av analyse nummer 2 som input data i modellen.*

Kvantitative analyser er gjennomført for følgende variabler (Tabell 4):

Tabell 4: Gjennomførte analyser i MTC

	I	II	III	IV	V
Analysis	Base Case	Sensitivity			
Description	Recruitment ≥2000 and ≥80% RRMS	All Years, All Relapsing MS	All Years and ≥80% RRMS	Recruitment ≥2000 and ≥100% RRMS	Recruitment ≥2000, ≥80% RRMS and ≥1 year follow-up
ARR (rate ratio)	✓	✓	✓	✓	✓
Proportion relapse-free (OR)	✓				
SAD confirmed 3 months (HR)	✓	✓	✓	✓	✓
Total discontinuations (OR)	✓				✓
DAEs (OR)	✓				

Note: ✓ designates analyses that were conducted.

Abbreviations: ARR = annualized relapse rate; HR = hazard ratio; OR = odds ratio; RRMS = relapsing-remitting multiple sclerosis; MS = multiple sclerosis

4.2 Legemiddelverkets vurdering av tilsendt klinisk dokumentasjon

4.2.1 Relevans for søknaden (PICO)¹

Studiepopulasjon i forhold til omsøkt pasientgruppe

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

Intervensjon i forhold til klinisk praksis

Intervensjonen er i samsvar med norsk klinisk praksis.

Komparator i forhold til klinisk praksis

Legemiddelfirmaet har bruk Copaxone som hovedkomparator i den helseøkonomiske modellen. Bakgrunnen for dette er Aubagios indikasjon, effekt og tolerabilitet sammenlignet med førstelinje MS behandling, som søker mener gir grunnlag for sterk konkurranse med Copaxone. Dagens markedsandeler for de forskjellige preparater som anvendes i førstelinjebehandling legges også til grunn for valget av komparator.

¹ Patients, Intervention, Comparator, Outcome

I tabellene under vises det salgsandeler av de forskjellige preparater som brukes i første linje (data er innhentet direkte fra innsendt hurtigmetode vurdering)

Tabell 5: Salg i NOK

Product	March 2014	YTD 2014	MAT
AUBAGIO	2 977 333	8 580 116	11 387 743
AVONEX	2 880 723	8 842 116	40 265 667
BETAFERON	546 474	1 892 174	10 288 652
COPAXONE	4 680 071	13 878 022	61 024 053
EXTAVIA	767 023	2 234 939	9 213 812
REBIF	1 727 318	5 676 918	26 475 534
TECFIDERA	2 211 455	2 530 737	3 205 056
TOTAL	15 790 397	43 635 022	161 860 518

Source: IMS Health 03.2014

Tabell 6: Salg i enheter

Product	March 2014	YTD	MAT
AUBAGIO*	265	775	1 024
AVONEX	497	1 522	6 918
BETAFERON	141	467	2 328
COPAXONE	904	2 698	11 973
EXTAVIA	211	595	2 319
REBIF	272	893	4 125
TECFIDERA**	269	307	388
TOTAL	2 559	7 257	29 075

Source: IMS Health 03.2014. Unites defined as packs. Note: * Aubagio calculated as sum of 28 and 84 pack. ** Tecfidera calculated as sum of 56 pack and 0,25 start pack 14

Resultater/utfallsmål (endepunkter)

Benyttede utfallsmål i RCT-ene, vist i avsnitt 4.1.1er i henhold til EMAs krav for å vise effekt for MS preparatene. Legemiddelverket anser utfallsmålene som relevante. Allikevel mener Legemiddelverket at noen av disse effektmålene kan gi en del usikkerhet når det gjelder helseøkonomiske evalueringer. Dette fordi disse i stor grad er sammensatte endepunkter og fordi noen av effektmålene er målt over korte tidsintervaller. Spesielt gjelder dette for effektmålet «sustained disability progression confirmed at 12 weeks». Dette effektmålet anses å være usikkert og et lengre tidsperspektiv (6 måneder eller opptil 2 år) hadde vært foretrukket. Denne antagelsen fra Legemiddelverket er i henhold til tilbakemelding fra klinikere.

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

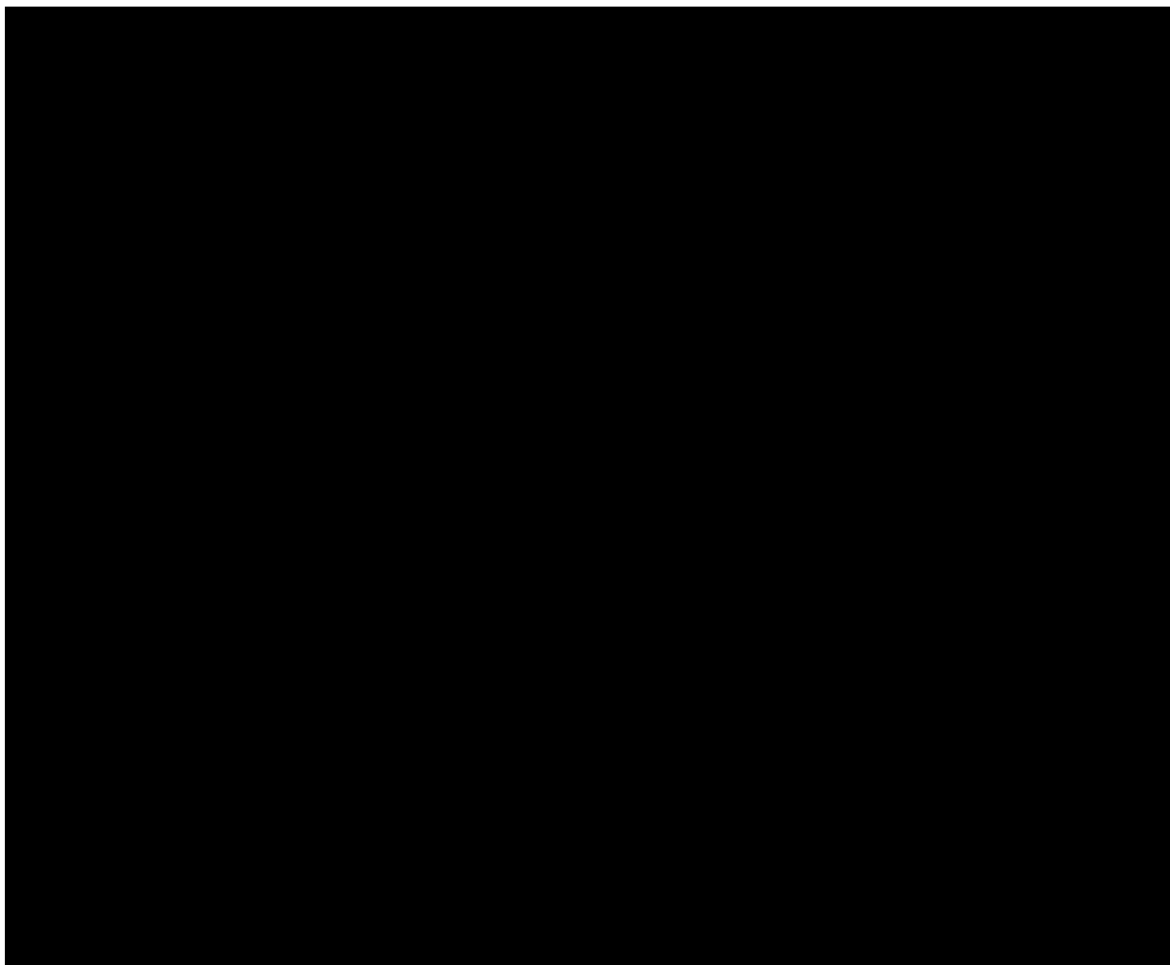
Firmaet bruker i den helseøkonomiske analysen data fra MTC som anvist i punktene over.

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).

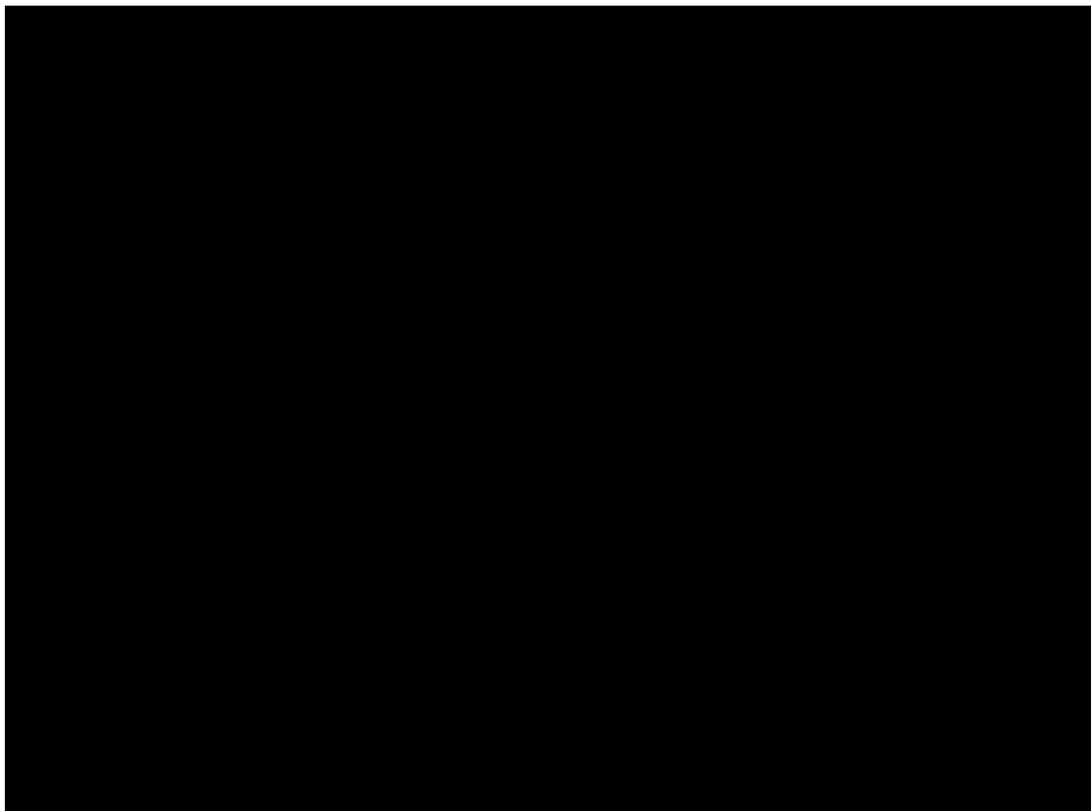
Det er en del heterogenitet og usikkerhet tilknyttet til en MTC. Legemiddelfirmaet har forklart på en ryddig måte hvordan heterogeniteten er blitt håndtert. Legemiddelverket vil ikke gå inn i detaljene i den statistiske metoden men anser resultatene som robuste nok til å brukes som inputdata i den helse økonomiske modellen, tross den usikkerheten som en MTC kan medføre fremfor direkte sammenlikninger. Dette også fordi Legemiddelverket er enig i tilnærmingen å bruke resultatene fra MTC-analysen der alle studier uansett år og der $\geq 80\%$ av pasientene har RRMS som inputdata i den helseøkonomiske analysen.

I figurene under vises resultatene fra MTC på de to mest relevante brukte utfallsmål i den helseøkonomiske modellen, både mot placebo og andre DMT

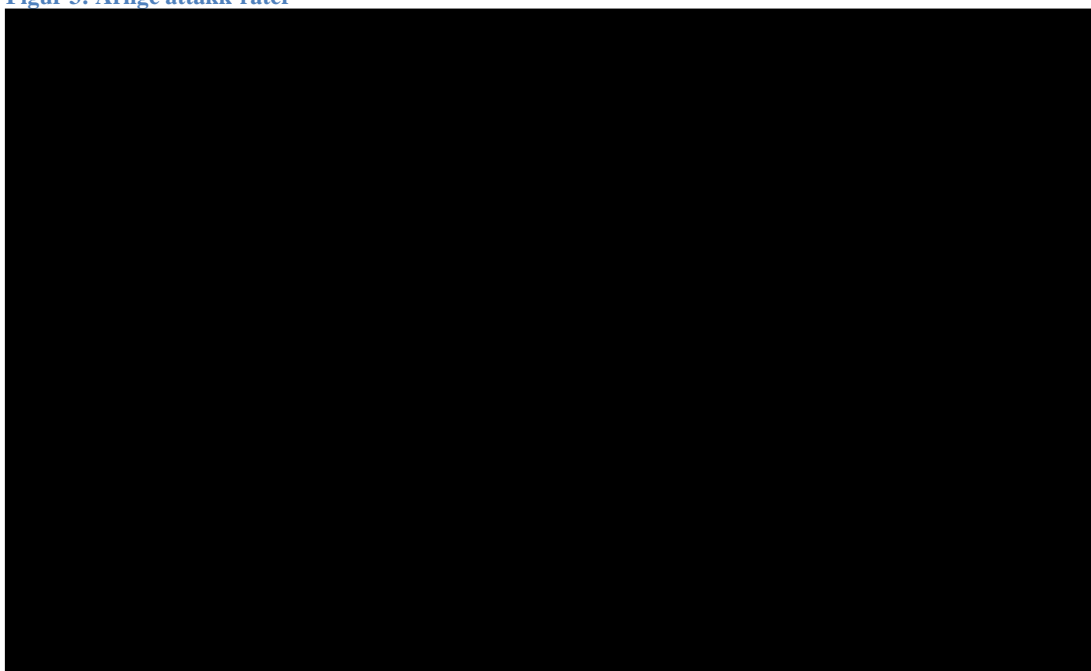
Figur 1: Sustained disability progression confirmed at 12 weeks



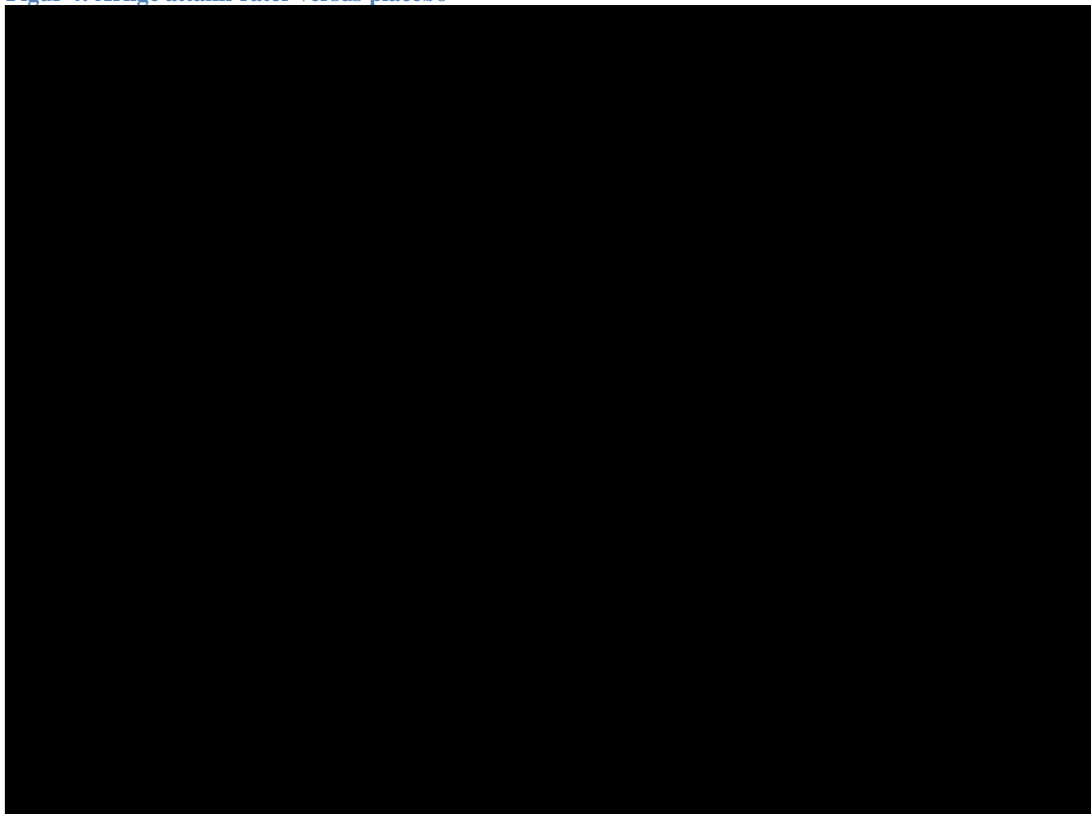
Figur 2: Sustained disability progression confirmed at 12 weeks versus placebo



Figur 3: Årlige attack-rater



Figur 4: Årlige attack-rater versus placebo



I de kliniske studiene som legges til grunn for MT (TEMSO, TOWER og TENERE) ble helsenytte målt etter SF-36 og EQ-5D. I TEMSO ser det ut til at det ikke ble funnet signifikante forskjeller i disse variablene når Aubagio og placebo ble sammenliknet [9]. Dataanalysene i TOWER viste en trend i favør Aubagio sammenliknet mot placebo[10]. Dataanalysene for pasientrapportert tretthet i TENERE viste en LS median endring fra base line (FIS score) på 4,1 i Aubagio behandlings gruppe og 9,1 i Rebif gruppen. [11]

4.2.2 Kvalitet av dokumentasjonen

Innsendt dokumentasjon fra Aubagio RCT

- er relevant for den pasientpopulasjon som antas å bruke Aubagio.
- anses relevant for intervensjonen som vurderes (Aubagio 14 mg 1 gang daglig) og i henhold til norsk klinisk praksis.
- anses som godt nok til å dokumentere effekt- og sikkerhetsdata for Aubagio

Innsendt dokumentasjon fra Aubagio 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

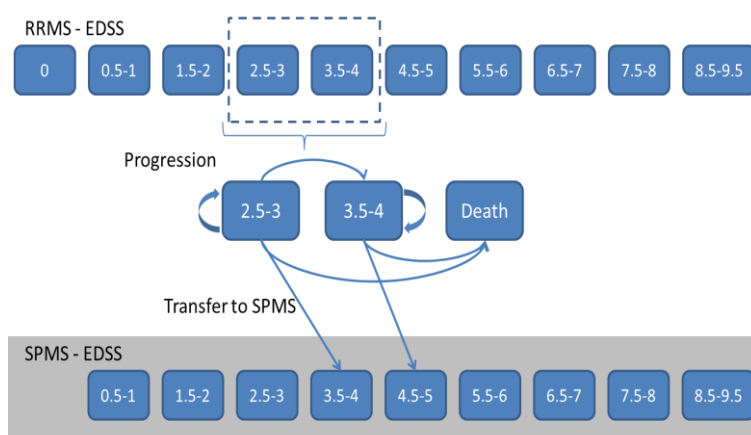
5 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE AV TERIFLUNOMID (AUBAGIO)

Legemiddelfirmaet har sendt inn en helseøkonomisk analyse utviklet i samarbeid med HERON.

5.1 Modell, metode og forutsetninger

I analysen benyttes en Markov modell hvor pasientene kan flytte mellom ulike trinn av funksjonshemming basert på en modell av Chilcott et. al [12], kalt «SchARR²-modellen». Her ble ulike helsestadier definert etter Kurtzkes EDSS skala [13] 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. Modellen er vist skjematisk under i figur 5.

Figur 5: Skjematisk forklaring av modellen.



Kilde: Søknaden

Pasientene entrer modellen basert på en baseline EDSS-trinn i RRMS. Deretter kan de enten bli 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 også går opp ett trinn i EDSS. Og som for RRMS kan de enten bli på EDSS-trinnet de er på eller flyttes til høyere EDSS-trinn, men ikke bevege seg til 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), TEMSO og TOWER for sykdomsprogresjon innen RRMS, London Ontario for SPMS og overgang fra RRMS til SPMS. Naturlig attack-rate hentes

² School of Health of Related Research

fra Patzold [14]. Effekt-data 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 tid i ulike EDSS-trinn, insidensen av angrep og bivirkninger av behandling. Alle disse er igjen avhengig av ulike behandlinger og tid på disse. Ingen behandling 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:

Tabell 7: Oversikt over den helseøkonomiske modellen

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

5.1.1 Analyseperspektiv

Som base case benytter søker 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 5.1.5.

5.1.2 Pasientpopulasjonen

Modellen benytter en pasientpopulasjon basert på sammenslått populasjon i TEMSO og TOWER studiene [9].

Tabell 8: Pasientkjennetegn brukt som utgangspunkt i modellen

Demographic variable	Value
Cohort starting age	38
Female/male ratio	2.5
EDSS distribution	EDSS 0: 4.89% EDSS 1: 19.55% EDSS 2: 29.94% EDSS 3: 21.37% EDSS 4: 16.93% EDSS 5: 7.20% EDSS 6: 0.13% EDSS 7: 0.00% EDSS 8: 0.00% EDSS 9: 0.00%

I forbindelse med vurderingen av Tecfidera, ba Legemiddelverket oppnevnte spesialister i MS redegjøre for den generelle pasientpopulasjons EDSS distribusjon hos MS pasienter. Med dette som bakgrunn anser Legemiddelverket at distribusjonen brukt i modellen er rimelig i henhold til den norske pasientpopulasjonen som antas vil bruke Aubagio.

5.1.3 Intervensjon

Intervensjonen er teriflunomid (Aubagio) 14 mg dosert én gang daglig.

5.1.4 Komparator

Copaxone: Dosering brukt i modellen er i henhold til preparatomtale og klinisk praksis. Den leverte helseøkonomiske modellen åpner også for at det kan foretas sammenligninger mellom Aubagio og Rebif, Extavia, Avonex.

Det er også mulig å sammenlikne med Tecfidera, Tysabri, Gilenya og Lemtrada med utgangspunkt i data fra MTC. Men det er ikke gitt at sammenlikning mot disse sistnevnte enkelt kan foretas i modellen. Siden disse ikke anses som riktig komparator mener Legemiddelverket at det ikke er nødvendig å gå videre med dette.

Effekt, bivirkninger og helsenytt (input data)

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

5.1.4.1 Effekt

I modellen er det hovedsakelig to effektmål som gir opphav til de forskjeller i QALY-verdier som analysen presenterer.

- Effekten på ARR
- Effekten på sustained disability progression. Dette er målt som sustained disability progression confirmed at 12 weeks

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 [15]). 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 O'Connor (2011).

Tabell 9: Innleggelsesandel ved angrep

	EDSS 0	EDSS 1	EDSS 2	EDSS 3	EDSS 4	EDSS 5	EDSS 6	EDSS 7	EDSS 8	EDSS 9
% not leading to hospitalisation	69,3%	69,3%	69,3%	69,3%	69,3%	69,3%	69,3%	69,3%	69,3%	69,3%
% leading to hospitalisation	30,7%	30,7%	30,7%	30,7%	30,7%	30,7%	30,7%	30,7%	30,7%	30,7%
Total	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Sustained disability progression confirmed at 12 weeks

Det er en del usikkerhet med dette utfallsmålet. Dette er delvis på grunn av at 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.

Modellen tar også hensyn til frafall. Frafall inkluderer at pasientene må bytte behandling på grunn av manglende effekt, også over tid. Den absolutte frafallsraten brukt i modellen er kalkulert basert på frafall fra RTC for Aubagio. Den årlige frafallsraten for Copaxone sammenlignet med Aubagio er basert på raten for Aubagio og data fra MTC. Frafallsratene er vist i tabellen under.

Tabell 10: Absolutt frafallsrate

Treatment	Withdrawal rate
Aubagio®	0.173
Copaxone® 20mg	0.140

I tillegg er effekten på mortalitet innarbeidet i modellen ved bruken av mortalitetsmultiplikatorer, over mortalitetsratene for den generelle norske populasjonen. [16]. Mortalitetsmultiplikatorene vises i tabellen under.

Tabell 11: 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)

5.1.4.2 Bivirkninger

Når det gjelder bivirkningene for behandlingalternativene, er det de hyppigst forekommende bivirkningene som blir inkludert i modellen. For Aubagio er følgende bivirkninger inkludert: kvalme, diaré, hårtynning. For Copaxone er følgende bivirkninger inkludert: brystmerter, rødme, hjertebank, tungpustethet og hudreaksjoner på injeksjonsstedet. I den helseøkonomiske analysen er bivirkninger inkludert gjennom reduksjon i helsenytt uten å medføre noen økning i kostnadene.

5.1.4.3 Helsenytt

Helsenytte inngår i modellen ved:

- EDSS-nivå
- Reduksjon i helsenytt som følge av angrep
- Reduksjon i helsenytt som følge av bivirkninger
- Reduksjon i helsenytt for pårørende

Når det gjelder EDSS tilordnes helsenytt til pasientene avhengig av det EDSS-nivået de befinner seg i. Helsenyttvekter for EDSS-trinn ble hentet fra Svendsen (2012)[17] for RRMS, mens helsenytt i SPMS er satt 0,045 lavere med bakgrunn i Orme (2007) [18]. Reduksjon i helsenytt som følge av angrep avhenger av om de medfører sykehusinnleggelse, og er hentet fra Orme (2007) og Prosser [19]. Reduksjon i helsenytt som følge av bivirkninger er hentet fra flere forskjellige kilder [20-24]. Reduksjon i helsenytt for pårørende er hentet fra Orme (2007).

5.1.5 Kostnader (input data)

Kostnadene som inkluderes i analysen er inndelt i følgende hovedkategorier:

- Naturlig forløp MS
- Kostnader ved angrep
- Legemiddelkostnader
- Andre direkte behandlingkostnader

Kostnader for det naturlige forløpet for MS er hentet fra en studie av Svendsen 2007 [25]. 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. Kostnader ved angrep er hentet fra Svendsen 2012 [17].

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 12, er eksklusive legemiddelkostnader, da det er slik kostnadene presenteres i Svendsen 2007 [25]. Kostnadenes størrelsesorden viser at legemiddelkostnadene til behandling av RRMS er underordnet de øvrige kostnadene.

Tabell 12: Kostnader avhengig av EDSS-trinn

	EDSS 0	EDSS 1	EDSS 2	EDSS 3	EDSS 4	EDSS 5	EDSS 6	EDSS 7	EDSS 8	EDSS 9
Direkte kostnader	41 255	41 255	38 666	128 569	156 828	376 872	378 342	300 276	428 665	906 190
Indirekte kostnader	122 720	122 720	203 223	311 607	340 970	433 455	383 168	391 391	394 650	490 225
Totale kostnader	163 975	163 975	241 889	440 176	497 798	810 327	761 510	691 668	823 315	1 396 415

5.2 Resultater

Resultater fra de helseøkonomiske analysene viser at Aubagio er kostnadseffektivt i firmaet sin hovedanalyse (tabell 13).

Tabell 13: Resultater fra hovedanalysen

	Aubagio® (NOK)	Copaxone® (NOK)	Incremental (NOK)
Costs			
Total disease cost	8 717 921	8 760 430	-42 509
Treatment costs	300 136	280 319	19 817
Total costs per patient	9 018 057	9 040 750	-22 692
Effectiveness			
Total QALYs gained	5.411	5.354	0.057
Total life years gained	13.7129	13.7099	0.0030
Total number of relapses	4.055	3.978	0.077
Leading to hospitalisation	2.915	2.945	-0.031
Not leading to hospitalisation	1.141	1.033	0.108
Cost effectiveness			
Incremental cost per QALY gained	Dominates		
Incremental cost per life year gained	Dominates		
Incremental cost per relapse avoided	293 107		

Dette er et resultat av at følgende:

- Aubagio viser gjennom MTC en nesten lik effekt som Copaxone (begge to sammenliknet mot placebo) på årlig attackrate (som vist i figur 3 figur 4i avsnitt 4.2.1)
- Aubagio viser gjennom MTC en liten bedre effekt enn Copaxone (begge to sammenliknet mot placebo) på sustained disability progression confirmed at 12 weeks(som vist i figurene figur 1 figur 2 i avsnitt 4.2.1)
- Dette gir i modellen Aubagio en QALY gevinst på 0,057
- Aubagio har en høyere legemiddelkostnad, men denne motvirkes av øvrige kostnader knyttet til EDSS og attakker som medfører sykehusinnleggelse
- Dette gir Aubagio en kostnadsbesparelse på 22 692 NOK
- Til sammen gjør dette at Aubagio dominerer Copaxone

5.3 Sensitivitets- og scenarionalyser

Legemiddelfirmaet har utført deterministiske en-veis sensitivitetsanalyser for både samfunnsperspektiv og betalerperspektiv. Det er hasard ratio for sykdomsprogresjon, frafalls-rater og forskjell i legemiddelkostnad som er de viktigste parameterne.

5.4 Legemiddelverkets vurdering av innsendt økonomisk analyse

5.4.1 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
- Intervensjon
 - Denne er relevant og doseringen er lik mellom norsk klinisk praksis og modellen
- Komparator og utfallsmål
 - Legemiddelverket har mottatt en protokoll for MTC der effektdata for Aubagio er sammenlignet med alle andre behandlingsalternativer (placebo inkludert). Legemiddelverket anser bruken av Copaxone som komparator som relevant og i tråd med bruken i norsk klinisk praksis.
 - Som diskutert under avsnitt 4.1.2 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. Det er også viktig å bemerke at ikke statistisk signifikante forskjeller kan brukes i helseøkonomiske modeller.

5.4.2 Modellstruktur

Modellstrukturen som benyttes synes å ivareta de viktigste elementene ved RRMS som attakker og sykdomsutvikling. Legemiddelverket vurderer den benyttede modellen som relevant og det er positivt at modellen er benyttet og vurdert tidligere [12, 26].

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

Denne parameteren påvirker kostnadseffektiviteten i liten grad.

Det er mulig i firmaets modell å endre input data fra Patzold [14] til Held [27]. Legemiddelverket anser at nyere data kunne ha vært mer hensiktsmessig å bruke og derfor at Held kunne vært en bedre kilde til modellens input data. Allikevel er det utvikling i EDSS som er pådriver og selv om man endrer input data for ARR fra Patzold til Held påvirker dette i liten grad kostnadseffektivitetsresultatene.

Tidshorisont

Denne har en viss innflytelse på ICER, og dette har sammenheng med hvor lenge man modellerer Aubagios effekt. En kort tidshorisont har negativ innvirkning på Aubagios 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

Firmaet har benyttet mange forskjellige kilder for reduksjon i helsenytt som følge av bivirkninger. Legemiddelverket mener det hadde vært en fordel om samme kilden kunne vært benyttet, men det er ikke vurdert inngående fra Legemiddelverkets side fordi bivirkninger har en svært liten innvirkning på resultatet.

Tablett vs. injeksjon

Dette er en åpenbar administrasjonsfordel for Aubagio. Firmaet har allikevel valgt å modellere inn en slik fordel kun ved injeksjonsstedsreaksjoner. Legemiddelverket har tidligere vurdert og dokumentert en økt betalingsvillighet for administrasjonsformen tabletter vs. sprøyter [28]. Legemiddelverket mener dette er en konservativ tilnærming, og at en modellering av Aubagios kostnadseffektivitet kunne inkludert dette

Frafallsrate

Denne parameteren påvirker den modellerte effekten av intervensjon og komparator i liten grad. Frafall rate er negativt korrelert med effekt av intervensjonen/komparatoren. I modellen har Aubagio en høyere frafallsrate enn Copaxone (data fra MTC).

Sensitivitetsanalyser

Legemiddelverket mener firma med fordel kunne inkludert to-veis sensitivitetsanalyser med pris for Aubagio og Copaxone og probabilistiske sensitivitetsanalyser.

Legemiddelverket har undersøkt pris i avsnitt 5.5. Legemiddelverket mener de utførte enveis-sensitivitetsanalysene, tornadodiagrammene og egen to-veis sensitivitetsanalyse har i dette tilfellet belyst usikkerheten i tilstrekkelig grad.

5.4.3 Effekt- og helsenyttedata i modellen

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

Legemiddelverket er enig i valget av sensitivitetsanalyse nummer 2 som grunnlag til inputdata i modellen (som diskutert i avsnittene 4.1.2 og 4.2.1). Bruken av ARR som effektmål ansees som rimelig da dette er primær- og/eller sekundær-ende punkt i de fleste studiene som evaluerer effekten av behandlinger mot RRMS. Hva gjelder bruken av effektmålet «sustained disability progression confirmed at 12 week», 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 seks eller 24 måneder anses bedre enn etter kun 12 uker. Dette er i tråd med tilbakemelding fra klinikere.

Data for helsenytt er hentet fra flere forskjellige kilder og selv om Legemiddelverket mener data for helsenytt kommer fra troverdige studier, hadde det vært en fordel om man benyttet én kilde.

I avsnitt 4.2.1 vises det til måling av helsenytt gjennom SF-36 og EQ-5D i RCT studiene for Aubagio. Det er ikke disse dataene som legges til grunn i modellen, men brukes som grunnlag til å anvende like helsenyttverdier fra andre kilder for både Aubagio og Copaxone.

Legemiddelverket har ikke hatt tilgang til data for SF-36 eller EQ-5D fra studiene og har derfor ikke vurdert om disse kunne ha blitt brukt istedenfor data fra andre studier.

Legemiddelverket har likevel godtatt antakelsen om at helsenytt fra studiene ikke er tilstrekkelig for den helseøkonomiske analysen. Studiene ville ikke gitt fullstendige helsenytt-verdier, og de benyttede verdiene for helsenytt i modellen er de samme for begge behandlingene. Det er derfor forskjell i effekt fra MTC som fører til forskjellene i QALY. Legemiddelverket har også undersøkt effekten av å benytte et annet sett med vekter, og fant at det ga liten forskjell i resultatene.

5.4.4 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 Aubagio sammenlignet med Copaxone. 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.

Svensden 2007 [25] 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 behandlingstkostnader 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, 5.5.

5.5 Diskusjon og legemiddelverkets egne beregninger

Legemiddelverket anser produsentens beregning av Aubagios kostnadseffektivitet som robust. Det er en svakhet at det ikke er blitt gjennomført probabilistiske sensitivitetsanalyser, men firmaet har levert flere enveis sensitivitetsanalyser der de viktigste parameterne er blitt endret til ekstreme verdier (se avsnitt 5.3).

Legemiddelverket har derfor gjort egne beregninger der LIS anbudspriser for 2014 [6] er brukt:

- I Legemiddelverkets egne budsjettvirkninger legges til grunn LIS AUP og behandlingstkostnader utenom reisekostnader.

- I Legemiddelverkets to-veis sensitivitetsanalyse der prisene varieres legges til grunn LIS AUP uten mva.

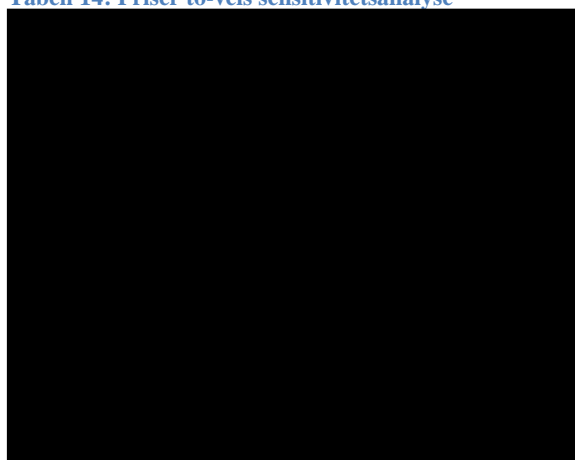
Legemiddelverket har også undersøkt effekten av å benytte et annet sett med nyttevekter for EDSS-trinn. Denne ga liten effekt på ICER og presenteres derfor ikke her.

Legemiddelverket er kjent med at patentet på dagens formulering av Copaxone snart utløper, og bemerker seg samtidig at et prisfall på bakgrunn av generisk konkurranse vil medføre endringer i forutsetningene for denne kostnadseffektivitetsvurderingen. Det vil kunne gi grunnlag for en revidert hurtig metodevurdering.

Legemiddelverket har med dette grunnlaget utformet en egen matrise der prisforskjell mellom Aubagio og Copaxone endres. Dette for å vise hva en mulig kraftig prisnedgang (eller økning) medfører for ICER. Prisene som er benyttet er beregnet i prosent av prisene fra hovedscenariot (100 % er prisene fra hovedscenariot) og er vist i tabell 14.

Legemiddelverket ser fordeler ved å gjøre en to-veis sensitivitetsanalyse på prisnivå siden dette vil bidra til at rapportens resultater vil være gyldige over lengre tid. I tillegg vil dette hindre unødvendige revisjoner av rapporten ved prisendring, og dermed forhindre unødvendig ressursbruk for firma og for Staten.

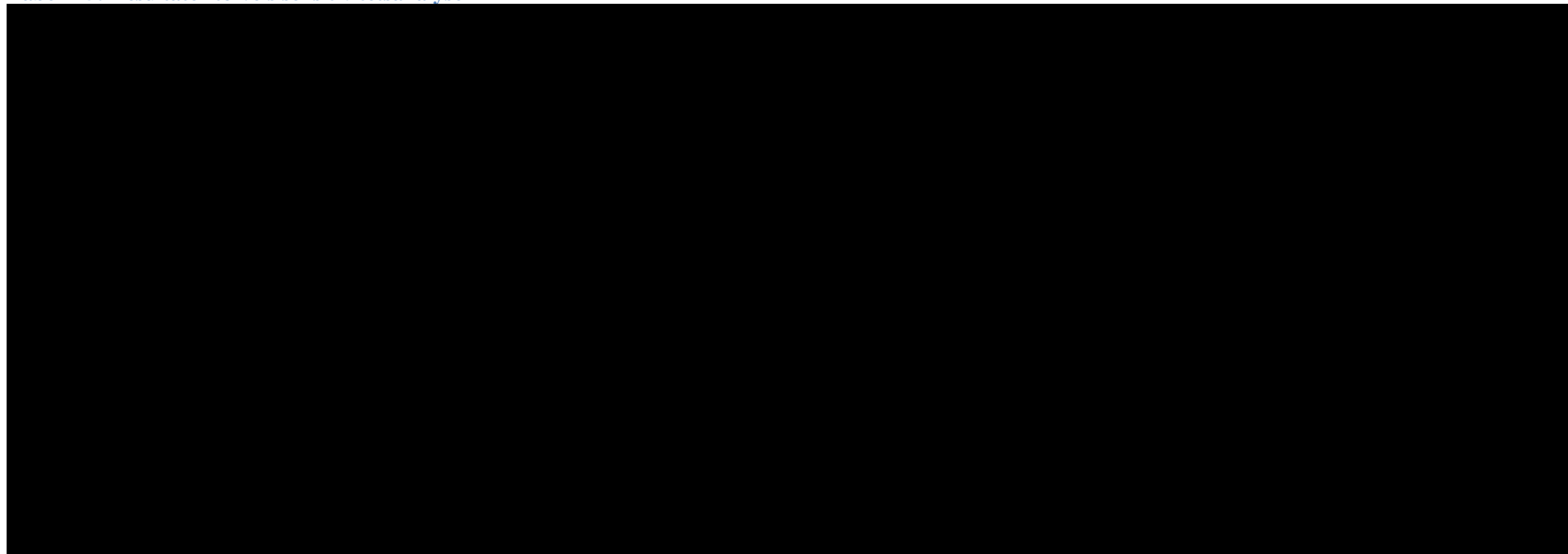
Tabell 14: Priser to-veis sensitivitetsanalyse



Tabellen under (tabell 15) viser de forskjellige prisene for Aubagio og Copaxone stigende bortover/nedover, og prosentverdien av prisene benyttet i hovedanalysen er angitt sammen med hver pris. Aubagio hadde i hovedscenariot en pris på [redacted] og Copaxone en pris på [redacted]. Disse er derfor 100 % av pris i hovedscenariot og er anvist i fargene som krysser hverandre. Der disse møtes er cellen merket med en ramme, dette er resultatet for ICER i hovedscenariot, der Aubagio dominerer.

Dersom for eksempel Copaxone går [redacted] ned i pris (til [redacted]) så blir ICER hentet fra cellen over cellen for hovedscenariot, og der er ICER er [redacted]. Tilsvarende er det mulig å undersøke forskjellige slike prisforhold ved å benytte tabell 15.

Tabell 15: Resultater to-veis sensitivitetsanalyse



DOM: Aubagio er dominant behandling, inkrementell QALY-gevinst er positiv samtidig som inkrementelle kostnader er negative sammenlignet med Copaxone.
* (LIS AUP 2014 u. mva)

Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.

6 BUDSJETTKONSEKVENSER

Legemiddelfirmaet har levert beregninger som viser budsjettvirkningene av Aubagio for spesialisthelsetjenesten. Dette er gjort ved å se på markedsutviklingen for de aktuelle legemidlene fem år frem i tid. Det beregnes to scenarioer der Aubagio er med i kun det ene, og differansen mellom de to er budsjettvirkningen.

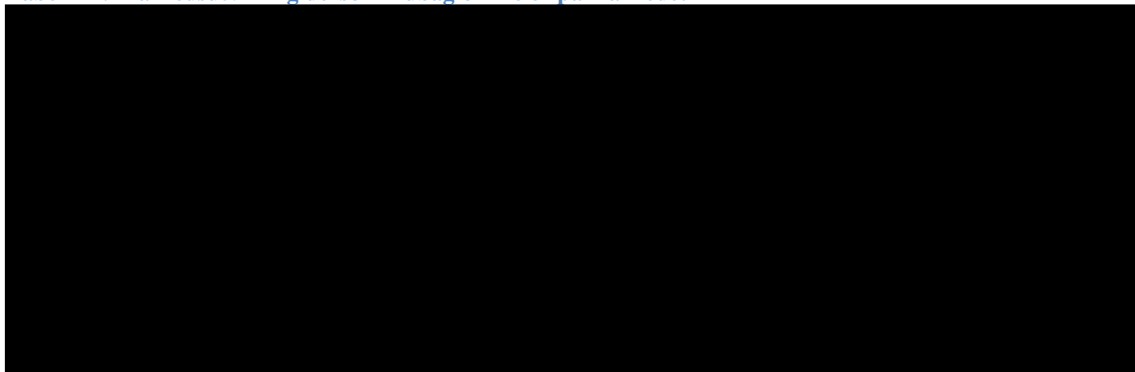
Legemiddelfirmaet har benyttet behandlingskostnader fra LIS anbud for 2014. Kostnadene inkluderer kostnader utover kun legemiddelkostnaden, men er fratrukket reisekostnader. Det er lagt til grunn en konstant andel pasienter, med befolkningsvekst fra SSB. Pasientpopulasjonen fem år frem i tid anslås da som vist i tabellen under.

Tabell 16: Pasientpopulasjon

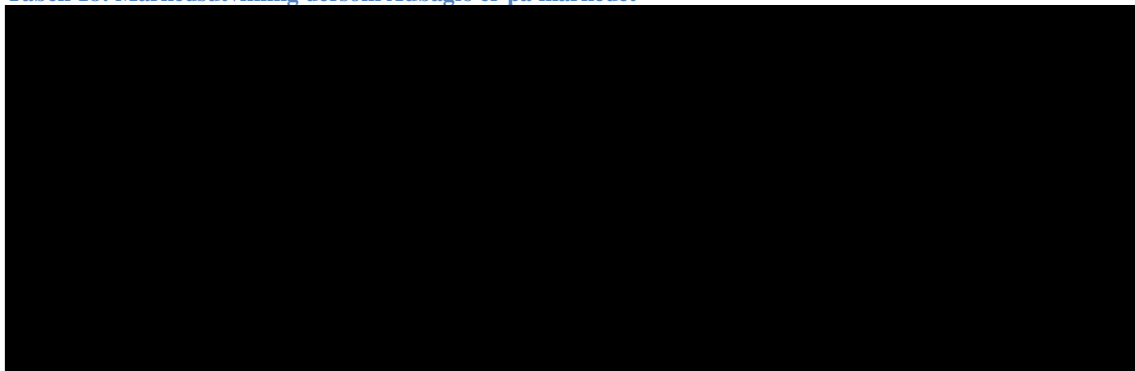
	Current	Year 1 (2015)	Year 2 (2016)	Year 3 (2017)	Year 4 (2018)	Year 5 (2019)
Eligible patient prevalence	2 500	2 605	2 714	2 828	2 947	3 071

I tabellene under har legemiddelfirmaet anslått markedsutviklingen i både tilfellet der Aubagio er på markedet og der det ikke er på markedet. Total markedsandel for oral behandling antas å vokse fra [redacted] i 2015 til [redacted]. Det er derfor Aubagio og Tecfidera som har vekst i tilfellet der Aubagio er på markedet, og det er hovedsakelig Copaxone som fortrenses. Dersom Aubagio ikke er på markedet, er det Tecfidera som alene fortrenser hovedsakelig Copaxone.

Tabell 17: Markedsutvikling dersom Aubagio ikke er på markedet



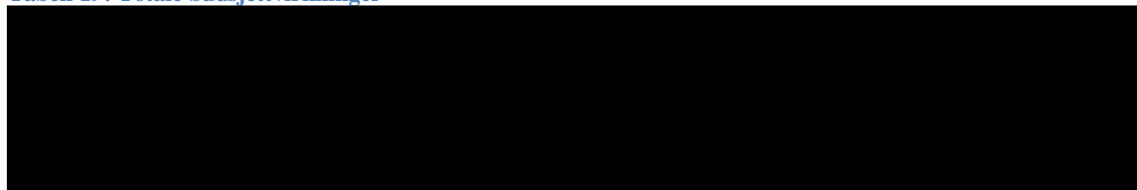
Tabell 18: Markedsutvikling dersom Aubagio er på markedet



Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.

Resultatet av disse anslagene på budsjettvirkninger fra legemiddelfirma er et redusert legemiddelbudsjett (innsparing), som vist i tabell 19.

Tabell 19: Totale budsjettvirkninger

A large black rectangular redaction box covers the content of Table 19, which would otherwise show the total budgetary impacts.

Legemiddelverkets vurdering av budsjettmessige konsekvenser

Resultatet for budsjettvirkningene skyldes i hovedsak utviklingen for de tre legemidlene Copaxone, Aubagio og Tecfidera. Med prisene som er lagt til grunn for analysen medfører både Aubagio og Tecfidera en høyere merutgift på budsjettet enn Copaxone. Men som følge av at Aubagio har lavere pris enn Tecfidera blir budsjettvirkningene lavere i scenarioet der Aubagio brukes.

Legemiddelverket har sett på alternative beregninger for å vurdere effekten av forskjellige mulige utviklinger av markedet på budsjettet. Ett av disse er tilfellet der Aubagio tar hele det orale markedet på [redacted] sammenlignet med om dagens markedssituasjon (søkers data) holder seg konstant. Budsjettvirkningene i dette tilfellet gir ikke innsparing, og blir på vel 5 millioner NOK.

7 KONKLUSJON

Legemiddelverket mener at dokumentasjonen og analysene som er innsendt er tilstrekkelig dokumentasjon for å kunne anta at det er sannsynlighetsovervekt for at Aubagio representerer et kostnadseffektivt behandlingsalternativ i forhold til Copaxone. I hovedscenarioet er Aubagio dominant, dvs. at det gir bedret livskvalitet og samtidig reduserte kostnader. Dersom legemiddelkostnaden for komparator går ned [redacted] vil dette ikke lenger være tilfellet, men Aubagio vil fortsatt være innenfor det som normalt regnes for å være kostnadseffektivt (med en ICER på [redacted]). Dersom prisnedgangen er stor vil dette ikke lenger være tilfellet, som vist i tabell tabell 15. For eksempel hvis Copaxone går ned [redacted] i pris og Aubagio holder dagens prisnivå vil ICER bli [redacted] NOK.

Firmaets egne budsjettberegninger viser en innsparing på vel 50 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 Copaxone, Tecfidera og Aubagio. Legemiddelverket mener at det er mest sannsynlig at en anbefaling vil gi innsparinger på

budsjettet, og at det er i størrelsen på innsparingene fremfor om det blir innsparinger usikkerheten befinner seg.

Statens legemiddelverk, 14-11-2014

Kristin Svanqvist (e.f.)
seksjonssjef

Pilar Martin Vivaldi
Fredrik Holmboe

Saksbehandlere

8

8.1 Appendiks A Oversikt studier innsendt MTC

Trial	Was randomization carried out appropriately?	Was the concealment of treatment allocation adequate?	Were the groups similar at the outset of the study in terms of prognostic factors, for example, severity of disease?	Were the care providers, participants, and outcome assessors blind to treatment allocation? If any of these people were not blinded, what might be the likely impact on the risk of bias (for each outcome)?	Were there any unexpected imbalances in drop-outs between groups? If so, were they explained or adjusted for?	Is there any evidence to suggest that the authors measured more outcomes than they reported?	Did the analysis include an intention-to-treat analysis? If so, was this appropriate and were appropriate methods used to account for missing data?
Alemtuzumab							
CAMMS223[29]	Yes	Yes, clothing was used to cover injection sites during examinations.	Yes	This was a single-blind trial. The treating neurologist and patients were not blinded to treatment, which could impact treatment decisions or the reporting of AEs. The examining neurologist was blinded to treatment and the MRI analysis was performed by a physician who was unaware of the treatment patients received.	Yes, the trial states that more patients discontinued SC IFN β -1a than alemtuzumab.	No	Not clear

Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.

Trial	Was randomization carried out appropriately?	Was the concealment of treatment allocation adequate?	Were the groups similar at the outset of the study in terms of prognostic factors, for example, severity of disease?	Were the care providers, participants, and outcome assessors blind to treatment allocation? If any of these people were not blinded, what might be the likely impact on the risk of bias (for each outcome)?	Were there any unexpected imbalances in drop-outs between groups? If so, were they explained or adjusted for?	Is there any evidence to suggest that the authors measured more outcomes than they reported?	Did the analysis include an intention-to-treat analysis? If so, was this appropriate and were appropriate methods used to account for missing data?
CARE-MS I[30]	Yes	No. Alemtuzumab and IFN β -1a have different routes and frequencies of administration. The two treatments also are associated with adverse effects that precluded masking of patients and treating physicians. The syringes used to administer IFN β -1a could not be copied and used to mask placebo.	Yes	This was a single-blind trial. Physicians who evaluated relapses and EDSS were blinded. Relapses were adjudicated by a committee of six masked neurologists. MRI scans were evaluated at a central, blinded facility. Patients and treating physicians were not blinded to treatment.	No	No	No, adjustments were made for the primary efficacy analysis via the Hochberg method.

Trial	Was randomization carried out appropriately?	Was the concealment of treatment allocation adequate?	Were the groups similar at the outset of the study in terms of prognostic factors, for example, severity of disease?	Were the care providers, participants, and outcome assessors blind to treatment allocation? If any of these people were not blinded, what might be the likely impact on the risk of bias (for each outcome)?	Were there any unexpected imbalances in drop-outs between groups? If so, were they explained or adjusted for?	Is there any evidence to suggest that the authors measured more outcomes than they reported?	Did the analysis include an intention-to-treat analysis? If so, was this appropriate and were appropriate methods used to account for missing data?
CARE-MS III[31]	Yes	No. Alemtuzumab and IFN β -1a have different routes and frequencies of administration. The two treatments also are associated with adverse effects that precluded masking of patients and treating physicians. The syringes used to administer IFN β -1a could not be copied and used to mask placebo.	Yes	This was a single-blind trial. Physicians who evaluated relapses and EDSS were blinded. Relapses were adjudicated by independent evaluators. MRI evaluators were masked to treatment assignments. Patients were not blinded to treatment.	Yes. The trial states that more patients randomized to IFN β -1a than alemtuzumab discontinued the trial both before and after starting treatment.	No	No, adjustments were made for the primary efficacy analysis via the Hochberg method.
Daclizumab							
SELECT[32]	Yes	Yes, placebo was used and injected via the same route as treatment (subcutaneously).	Not clear	This was a double-blind trial.	No	No	Not clear
Fingolimod							
FREEDOMS[33]	Yes	Yes, matching placebo was used.	Yes	This was a double-blind trial. Patients and investigators were unaware of treatment. Independent clinical assessors and MRI readers who were blinded to treatment allocation were used.	Yes, the trial states that the study drug was discontinued in proportionately fewer patients in the group receiving fingolimod 0.5 mg as compared to the fingolimod 1.25 mg group and the placebo group.	No	Yes, ITT analysis was used, but missing data were not imputed.
FREEDOMS II[34]	Yes	Yes, placebo was used.	Yes	This was a double-blind	No	No	Not clear

Trial	Was randomization carried out appropriately?	Was the concealment of treatment allocation adequate?	Were the groups similar at the outset of the study in terms of prognostic factors, for example, severity of disease?	Were the care providers, participants, and outcome assessors blind to treatment allocation? If any of these people were not blinded, what might be the likely impact on the risk of bias (for each outcome)?	Were there any unexpected imbalances in drop-outs between groups? If so, were they explained or adjusted for?	Is there any evidence to suggest that the authors measured more outcomes than they reported?	Did the analysis include an intention-to-treat analysis? If so, was this appropriate and were appropriate methods used to account for missing data?
FTY720 D2201 Study Group[35]	No. People who received placebo in the six-month double-blind period, received fingolimod during the six-month extension.	Yes, matching placebo was used.	Yes	trial. This was a double-blind trial. Patients and investigators were blind to treatment. Independently performed MRI and neurologic assessments were blinded.	No	No	Yes; When scans were missing, patients discontinued treatment, or MRI was performed within 14 days after corticosteroid treatment (the results were therefore considered invalid), the median number and volume of GdE lesions and the number of new lesions on monthly T2-weighted scans available post-baseline was imputed.
Saida et al., 2012[36]	Yes	Yes, matching placebo was used.	Yes	This was a double-blind trial; patients and all study personnel remained blinded during the six-month core study.	No	No	Yes, the study used a modified full analysis set that included all randomized patients who received at least one dose of study drug and had at least one valid post-baseline MRI scan at month 3 or later. No information on missing data was provided.

Trial	Was randomization carried out appropriately?	Was the concealment of treatment allocation adequate?	Were the groups similar at the outset of the study in terms of prognostic factors, for example, severity of disease?	Were the care providers, participants, and outcome assessors blind to treatment allocation? If any of these people were not blinded, what might be the likely impact on the risk of bias (for each outcome)?	Were there any unexpected imbalances in drop-outs between groups? If so, were they explained or adjusted for?	Is there any evidence to suggest that the authors measured more outcomes than they reported?	Did the analysis include an intention-to-treat analysis? If so, was this appropriate and were appropriate methods used to account for missing data?
TRANSFORMS[37]	Yes	Yes, this was a double-dummy trial. Identical capsules, syringes, and packaging were used for active treatments and placebo. Patients covered injection sites.	Yes	This was a double-blind trial. Patients and treating neurologists were unaware of treatment. Examining neurologists and MRI evaluators were also blinded.	Yes, the trial states that a greater proportion of patients treated with fingolimod 1.25 mg discontinued as compared with the fingolimod 0.5 mg group and the IM IFN β -1a group.	No	Yes, the study used a modified ITT population which included all randomized patients who received one dose of study medication. No information on missing data was provided.
BG-12							
BG-12 Phase IIb Study[38]	No. After 24 weeks, patients who received placebo switched to BG-12.	Yes. BG-12 and placebo capsules had the same appearance and taste.	No. Patients in the BG-12 120 mg 3X daily group had a significantly higher mean number of GdE lesions at baseline than the two other groups.	This trial was double-blind. Patients and treating neurologists were blinded to treatment. Assessing neurologists were blinded to treatment. MRI scans were analyzed at a central location. The subsequent safety assessment (weeks 24 to 48) was dose-blinded (patients no longer received placebo).	Yes. During the first 24 weeks, more patients receiving BG-12 120 mg and 240 mg 3X daily discontinued study drug than patients receiving BG-12 120 mg 1X daily or placebo.	No. Results from weeks 24 to 48 are reported in this paper.	Yes; not clear if appropriate methods used

Trial	Was randomization carried out appropriately?	Was the concealment of treatment allocation adequate?	Were the groups similar at the outset of the study in terms of prognostic factors, for example, severity of disease?	Were the care providers, participants, and outcome assessors blind to treatment allocation? If any of these people were not blinded, what might be the likely impact on the risk of bias (for each outcome)?	Were there any unexpected imbalances in drop-outs between groups? If so, were they explained or adjusted for?	Is there any evidence to suggest that the authors measured more outcomes than they reported?	Did the analysis include an intention-to-treat analysis? If so, was this appropriate and were appropriate methods used to account for missing data?
CONFIRM[39]	No. Patients in any group could switch to an alternative MS treatment if they had two confirmed relapses and had completed 48 weeks of study treatment. Patients could switch at any time if they had confirmed disability progression.	No. Placebo was used, but some patients received BG-12 two times a day and others received BG-12 three times a day. It is not clear how many times a day placebo was administered during the trial. Patients were instructed not to take BG-12 or placebo within four hours before each clinical visit due to a common flushing reaction. However, patients who received SC GA were aware of their treatment assignment.	Yes	This was a double-blind trial. All study personnel, patients, and physicians were unaware of the assignments to the BG-12 and placebo groups. MRI scans were evaluated in a blinded manner at a central facility. Each site used separate treating and examining physicians. An independent and blinded neurologic evaluation committee confirmed relapses. Patients who received SC GA were aware of their treatment assignment.	No	No	Yes, an ITT analysis was used. Analyses of MRI end points additionally based on missing data were imputed with the use of a constant-rate assumption. Safety data obtained after patients switched to alternative MS medications was excluded.
DEFINE[40]	No. Patients in any group could switch to an alternative MS treatment if they had two confirmed relapses and had completed 48 weeks of study treatment. Patients could switch at any time if they had confirmed disability progression.	Not clear. Placebo was used, but some patients received BG-12 two times a day and others received BG-12 three times a day. It is not clear how many times a day placebo was administered during the trial. Patients were instructed not to take BG-12 or placebo within four hours before each	Yes	The trial was double-blind. Each study center used separate treating and evaluating physicians.	No	No	Yes, the intention-to-treat population was used for the efficacy analyses. No information on missing data was provided.

Trial	Was randomization carried out appropriately?	Was the concealment of treatment allocation adequate?	Were the groups similar at the outset of the study in terms of prognostic factors, for example, severity of disease?	Were the care providers, participants, and outcome assessors blind to treatment allocation? If any of these people were not blinded, what might be the likely impact on the risk of bias (for each outcome)?	Were there any unexpected imbalances in drop-outs between groups? If so, were they explained or adjusted for?	Is there any evidence to suggest that the authors measured more outcomes than they reported?	Did the analysis include an intention-to-treat analysis? If so, was this appropriate and were appropriate methods used to account for missing data?
		clinical visit due to a common flushing reaction.					
GA							
Bornstein et al., 1987[41]	Yes	Yes, placebo was used.	Yes	This was a double-blind trial. Patients were blinded to treatment. There was no treating neurologist; patients self-administered treatment. A neurologist unaware of each patient's treatment group performed neurologic examinations. MRI was not performed in this trial.	No	No	Not clear
Bornstein et al., 1991[42]	No. Sixteen patients on GA had to be temporarily switched to placebo due to a one-month interruption in the supply of GA.	Yes, placebo was used. Shipments of GA to the patients at their individual centers were totally at random and were dictated by the patients' date of entry into the trial.	Yes	This was a double-blind trial. Patients were blinded to treatment. There was no treating neurologist; patients self-administered treatment. A blinded neurologist performed all clinical assessments. MRI was not performed in this trial.	No	No	Not clear
Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group[43]	Yes	Yes, placebo was used.	Yes	This was a double-blind trial. The patients, examining neurologist, and treating neurologist were all blinded. MRI	No	Yes. All patients had GdE MRIs; results were reported in a separate publication.	Yes; not clear if appropriate methods used

Trial	Was randomization carried out appropriately?	Was the concealment of treatment allocation adequate?	Were the groups similar at the outset of the study in terms of prognostic factors, for example, severity of disease?	Were the care providers, participants, and outcome assessors blind to treatment allocation? If any of these people were not blinded, what might be the likely impact on the risk of bias (for each outcome)?	Were there any unexpected imbalances in drop-outs between groups? If so, were they explained or adjusted for?	Is there any evidence to suggest that the authors measured more outcomes than they reported?	Did the analysis include an intention-to-treat analysis? If so, was this appropriate and were appropriate methods used to account for missing data?
				results were not reported in this trial			
CORAL[44]	Yes	Yes, matching placebo was used. All tablets were enteric-coated.	Yes	This was a double-blind trial. Patients and all study personnel, including treating neurologists, assessing neurologists, and MRI evaluators, were unaware of the treatment allocation.	No	No	Yes; not clear if appropriate methods used

Trial	Was randomization carried out appropriately?	Was the concealment of treatment allocation adequate?	Were the groups similar at the outset of the study in terms of prognostic factors, for example, severity of disease?	Were the care providers, participants, and outcome assessors blind to treatment allocation? If any of these people were not blinded, what might be the likely impact on the risk of bias (for each outcome)?	Were there any unexpected imbalances in drop-outs between groups? If so, were they explained or adjusted for?	Is there any evidence to suggest that the authors measured more outcomes than they reported?	Did the analysis include an intention-to-treat analysis? If so, was this appropriate and were appropriate methods used to account for missing data?
European/Canadian Glatiramer Acetate Study[45]	Yes	Yes, placebo was used.	Yes	This was a double-blind trial. Patients, treating neurologists, examining neurologists, and MRI evaluators were unaware of treatment assignments.	No	No	Yes; LOCF was used to account for early discontinuation and missing data.
FORTE Study Group[46]	Yes	Yes, labeling and packaging for the two doses of GA were identical.	No, there was a significant difference in the number of relapses in the previous year between the two groups.	The trial was double-blind. Patients, treating neurologists, and examining neurologists were all blinded. MRI scans were reviewed at a central center.	Not clear	No	Yes. Not clear if appropriate methods used
Dose-Comparison 9006 Study Group[47]	Yes	Yes, the drug preparations were identical except for the drug concentration.	Yes	Yes, the trial was double-blind. All patients and study personnel (examining neurologists, treating neurologists, and MRI evaluators) were blinded to treatment assignment.	No	No	Yes. Not clear if appropriate methods used
BEYOND[48]	Yes	Not clear The two different doses of IFN β -1b were identical in appearance, but nothing is stated about how GA looked compared to IFN β -1b.	Yes	This was a single-blind trial. Patients and treating physicians were aware of treatment assignments, which could affect treatment decisions and reporting of AEs; however, patients and treating physicians were unaware of the IFN β -1b	No	No	No. This was a per-protocol analysis.

Trial	Was randomization carried out appropriately?	Was the concealment of treatment allocation adequate?	Were the groups similar at the outset of the study in terms of prognostic factors, for example, severity of disease?	Were the care providers, participants, and outcome assessors blind to treatment allocation? If any of these people were not blinded, what might be the likely impact on the risk of bias (for each outcome)?	Were there any unexpected imbalances in drop-outs between groups? If so, were they explained or adjusted for?	Is there any evidence to suggest that the authors measured more outcomes than they reported?	Did the analysis include an intention-to-treat analysis? If so, was this appropriate and were appropriate methods used to account for missing data?
				dose. Evaluating physicians were not aware of patient randomization. MRI assessments were blinded to treatment allocation.			
BECOME[49]	Yes	Not clear if the two drugs were visually different.	Yes	This was a single-blind trial. Patients were not blinded to treatment; this could affect reporting of AEs. Evaluators of relapses and MRI scans were blinded to treatment allocation. It was not clear if the treating neurologist was blinded.	No	No	Yes. Not clear if appropriate methods used
REGARD[50]	Yes	Yes, patients covered injection sites during examinations.	No. There were significant differences in the median T1 hypointense lesion volume, proportion of patients with only one relapse in the past 24 months, and the proportion of patients receiving steroid treatment in the past six months.	This was a single-blind trial. Patients and treating physicians were not blinded to treatment, which could affect treatment decisions and the reporting of AEs. Evaluating physicians and MRI evaluators were blinded to treatment.	Yes. The trial states that there were fewer overall withdrawals from treatment in the GA group.	No	Yes. Missing relapse data for 88 patients was imputed.
CONFIRM[39]	No. Patients could switch to an alternative MS treatment if they had two confirmed	No. Placebo was used, but some patients received BG-12 two times a day and others	Yes	This was a double-blind trial. All study personnel,	No	No	Yes. Analyses of MRI endpoints additionally based on missing data were imputed with the

Trial	Was randomization carried out appropriately?	Was the concealment of treatment allocation adequate?	Were the groups similar at the outset of the study in terms of prognostic factors, for example, severity of disease?	Were the care providers, participants, and outcome assessors blind to treatment allocation? If any of these people were not blinded, what might be the likely impact on the risk of bias (for each outcome)?	Were there any unexpected imbalances in drop-outs between groups? If so, were they explained or adjusted for?	Is there any evidence to suggest that the authors measured more outcomes than they reported?	Did the analysis include an intention-to-treat analysis? If so, was this appropriate and were appropriate methods used to account for missing data?
	relapses and had completed 48 weeks of study treatment or if they had confirmed disability progression at any time.	received BG-12 three times a day. It is not clear how many times a day placebo was administered during the trial. Patients were instructed not to take BG-12 or placebo within four hours before each clinical visit due to a common flushing reaction. However, patients who received SC GA were aware of their treatment assignment.		patients, and physicians were unaware of the assignments to the BG-12 and placebo groups. MRI scans were evaluated in a blinded manner at a central facility. Each site used separate treating and examining physicians. An independent and blinded neurologic evaluation committee confirmed relapses. Patients who received SC GA were aware of their treatment assignment.			use of a constant-rate assumption. Safety data obtained after patients switched to alternative MS medications was excluded.
CombiRx[51]	Yes	Yes. Patients received active IFN β -1a plus active GA, or active IFN β -1a plus placebo GA, or placebo IFN β -1a plus active GA.	No. Patients in the IFN β -1a plus GA group were significantly younger than patients in the GA group ($P=0.0246$).	This was a double-blind trial. All potential exacerbations were assessed by blinded examiners who evaluated EDSS.	Yes. Significantly more patients in the GA group completed the 36 month trial ($P=0.0280$).	Yes. There is no discussion of safety outcomes.	Yes. Endpoints were evaluated on an intent-to-treat basis. No information was provided on how missing data were accounted for.
IM IFN β -1a							
TRANSFORMS[37]	Yes	Yes, this was a double-dummy trial. Identical capsules, syringes, and packaging were used for active treatments and placebo. Patients covered injection sites.	Yes	This was a double-blind trial. Patients and treating neurologists were unaware of treatment. Examining neurologists and MRI evaluators were	Yes, the trial states that a greater proportion of patients treated with fingolimod 1.25 mg discontinued as compared with the fingolimod 0.5 mg	No	Yes, the study used a modified ITT population which included all randomized patients who received one dose of study medication. No information on missing

Trial	Was randomization carried out appropriately?	Was the concealment of treatment allocation adequate?	Were the groups similar at the outset of the study in terms of prognostic factors, for example, severity of disease?	Were the care providers, participants, and outcome assessors blind to treatment allocation? If any of these people were not blinded, what might be the likely impact on the risk of bias (for each outcome)?	Were there any unexpected imbalances in drop-outs between groups? If so, were they explained or adjusted for?	Is there any evidence to suggest that the authors measured more outcomes than they reported?	Did the analysis include an intention-to-treat analysis? If so, was this appropriate and were appropriate methods used to account for missing data?
Clanet et al. [52]	Yes	Yes, the preparations of the two doses of medication were indistinguishable.	Yes	also blinded. Yes, the trial was double-blind. Patients, treating neurologists, examining neurologists, and MRI evaluators were not aware of the dose of drug administered.	group and the IM IFN β -1a group. No	No	data was provided. Yes; no imputation was performed for missing data.

Trial	Was randomization carried out appropriately?	Was the concealment of treatment allocation adequate?	Were the groups similar at the outset of the study in terms of prognostic factors, for example, severity of disease?	Were the care providers, participants, and outcome assessors blind to treatment allocation? If any of these people were not blinded, what might be the likely impact on the risk of bias (for each outcome)?	Were there any unexpected imbalances in drop-outs between groups? If so, were they explained or adjusted for?	Is there any evidence to suggest that the authors measured more outcomes than they reported?	Did the analysis include an intention-to-treat analysis? If so, was this appropriate and were appropriate methods used to account for missing data?
Etemadifar et al.[53]	Yes	Not clear, but unlikely since one preparation of IFN β -1a was given intramuscularly and the other preparation of IFN β -1a and IFN β -1b were given subcutaneously.	No. Patients in the SC IFN β -1b group had a significantly lower percentage of patients with an EDSS score ≤ 1.5 than the IM IFN β -1a group.	This was a single-blind trial. Patients were not blinded to treatment, which could impact reporting of AEs. Assessing physicians were unaware of treatment. There was no treating neurologist; patients self-administered treatment. MRI was not performed as part of this study.	Not clear	No	Yes; not clear if appropriate methods used
EVIDENCE[54]	Yes	Yes. Patients covered injection sites prior to examinations.	Yes	This was a single-blind trial. Patients and treating physicians were not blinded, which could impact treatment decisions and reports of AEs. Clinical assessors and MRI examiners were blinded.	No	No	Yes; missing relapse data (primary outcome) was imputed using random number allocation based on the overall proportion of patients not experiencing a relapse.
IMPACT[55]	Yes	Yes, placebo was used.	Yes	The trial was double-blind. The patients and examining neurologist were blinded. MRI scans were evaluated at a central location in a blinded fashion. It is not clear if the treating neurologist was blinded.	No	No	Yes; missing data points were imputed using the last observation carried forward.

Trial	Was randomization carried out appropriately?	Was the concealment of treatment allocation adequate?	Were the groups similar at the outset of the study in terms of prognostic factors, for example, severity of disease?	Were the care providers, participants, and outcome assessors blind to treatment allocation? If any of these people were not blinded, what might be the likely impact on the risk of bias (for each outcome)?	Were there any unexpected imbalances in drop-outs between groups? If so, were they explained or adjusted for?	Is there any evidence to suggest that the authors measured more outcomes than they reported?	Did the analysis include an intention-to-treat analysis? If so, was this appropriate and were appropriate methods used to account for missing data?
MSCRG[56]	Yes	Yes, placebo was used.	Yes	Yes, the trial was double-blind. The patients, treating physicians, examining physicians, and MRI evaluators were blinded to treatment status.	No	No	Yes; although patients discontinued they were followed to the end.
BRAVO[57]	Yes	Not clear. Matching oral placebo was used for the comparison to laquinimod, but it is not clear if the patients who received IM IFN β -1a covered their injection sites.	No, dissimilarities between groups in T2 lesion volume and the percent with GdE lesions existed at baseline.	This was a single-blind trial. Patients on laquinimod or oral placebo were evaluated in a double-blind fashion. Only the evaluating physician was blinded to treatment with IM IFN β -1a.	Not clear	Yes, detailed information on safety and tolerability is not provided.	Not clear, but a pre-specified adjusted analysis was performed.
CombiRx[51]	Yes	Yes. Patients received active IFN β -1a plus active GA, or active IFN β -1a plus placebo GA, or placebo IFN β -1a plus active GA.	No. Patients in the IFN β -1a plus GA group were significantly younger than patients in the GA group ($P=0.0246$).	This was a double-blind trial. All potential exacerbations were assessed by blinded examiners who evaluated EDSS.	Yes. Significantly more patients in the GA group completed the 36 month trial ($P=0.0280$).	Yes. There is no discussion of safety outcomes.	Yes. Endpoints were evaluated on an intent-to-treat basis. No information was provided on how missing data were accounted for.
Oral IFN β -1a							
European Oral Interferon Beta-1 in RRMS[58]	Yes	Not clear. Placebo was used, but it was not specified if the different doses of drug were	Yes	Yes, the trial was double-blind. MRI scans were sent to a central location for analysis. No additional	Not clear	No	Yes; not clear if appropriate methods used

Trial	Was randomization carried out appropriately?	Was the concealment of treatment allocation adequate?	Were the groups similar at the outset of the study in terms of prognostic factors, for example, severity of disease?	Were the care providers, participants, and outcome assessors blind to treatment allocation? If any of these people were not blinded, what might be the likely impact on the risk of bias (for each outcome)?	Were there any unexpected imbalances in drop-outs between groups? If so, were they explained or adjusted for?	Is there any evidence to suggest that the authors measured more outcomes than they reported?	Did the analysis include an intention-to-treat analysis? If so, was this appropriate and were appropriate methods used to account for missing data?
		identical in appearance.		information is provided.			

Trial	Was randomization carried out appropriately?	Was the concealment of treatment allocation adequate?	Were the groups similar at the outset of the study in terms of prognostic factors, for example, severity of disease?	Were the care providers, participants, and outcome assessors blind to treatment allocation? If any of these people were not blinded, what might be the likely impact on the risk of bias (for each outcome)?	Were there any unexpected imbalances in drop-outs between groups? If so, were they explained or adjusted for?	Is there any evidence to suggest that the authors measured more outcomes than they reported?	Did the analysis include an intention-to-treat analysis? If so, was this appropriate and were appropriate methods used to account for missing data?
SC IFN β -1a							
CAMMS223[29]	Yes	Yes, clothing was used to cover injection sites during examinations.	Yes	This was a single-blind trial. The treating neurologist and patients were not blinded to treatment, which could impact treatment decisions or the reporting of AEs. The examining neurologist was blinded to treatment and the MRI analysis was performed by a physician who was unaware of the treatment patients received.	Yes, the trial states that more patients discontinued SC IFN β -1a than alemtuzumab.	No	Not clear
Etemadifar et al.[53]	Yes	Not clear, but unlikely since one preparation of IFN β -1a was given intramuscularly and the other preparation of IFN β -1a and IFN β -1b were given subcutaneously.	No. Patients in the SC IFN β -1b group had a significantly lower percentage of patients with an EDSS score ≤ 1.5 than the IM IFN β -1a group.	This was a single-blind trial. Patients were not blinded to treatment, which could impact reporting of AEs. Assessing physicians were unaware of treatment. There was no treating neurologist; patients self-administered treatment. MRI was not performed as part of this study.	Not clear	No	Yes; not clear if appropriate methods used
EVIDENCE[54]	Yes	Yes. Patients covered injection sites prior to	Yes	This was a single-blind trial. Patients and treating	No	No	Yes; missing relapse data (primary outcome)

Trial	Was randomization carried out appropriately?	Was the concealment of treatment allocation adequate?	Were the groups similar at the outset of the study in terms of prognostic factors, for example, severity of disease?	Were the care providers, participants, and outcome assessors blind to treatment allocation? If any of these people were not blinded, what might be the likely impact on the risk of bias (for each outcome)?	Were there any unexpected imbalances in drop-outs between groups? If so, were they explained or adjusted for?	Is there any evidence to suggest that the authors measured more outcomes than they reported?	Did the analysis include an intention-to-treat analysis? If so, was this appropriate and were appropriate methods used to account for missing data?
		examinations.		physicians were not blinded, which could impact treatment decisions and reports of AEs. Clinical assessors and MRI examiners were blinded.			was imputed using random number allocation based on the overall proportion of patients not experiencing a relapse.
Nordic SPMS study group[59]	Yes	Yes, matching placebo was used. Patients also covered injection sites.	No, the duration of SPMS, baseline EDSS score, and baseline ambulation index were significantly lower in the SC IFN β -1a group.	Yes, the trial was double-blind. Neurologists blinded to treatment performed assessments.	No	No	Yes; for the analysis of time to event outcomes, dropouts were censored at the time of dropout; no imputations were made.
OWIMS[60]	Yes	Yes, placebo was used and patients covered injection sites.	Yes	Yes, this was a double-blind trial. Patients, the treating physicians, and the evaluating physicians were all blinded to treatment. All MRI scans were evaluated at a central location.	No	No	Yes; The data from the few patients who withdrew early from the study were retained in the statistical analyses through the use of a censoring mechanism and their time on study accounted for by different means, depending on which statistical method was used. No additional information is provided.
PRISMS[61]	Yes	Yes, placebo was used and injection sites were covered.	Yes	Yes, this was a double-blind trial. Patients, treating neurologists, examining neurologists, and MRI evaluators were	No	No	Yes, an ITT analysis was performed. The data from patients who withdrew from the study early were retained in

Trial	Was randomization carried out appropriately?	Was the concealment of treatment allocation adequate?	Were the groups similar at the outset of the study in terms of prognostic factors, for example, severity of disease?	Were the care providers, participants, and outcome assessors blind to treatment allocation? If any of these people were not blinded, what might be the likely impact on the risk of bias (for each outcome)?	Were there any unexpected imbalances in drop-outs between groups? If so, were they explained or adjusted for?	Is there any evidence to suggest that the authors measured more outcomes than they reported?	Did the analysis include an intention-to-treat analysis? If so, was this appropriate and were appropriate methods used to account for missing data?
				unaware of treatment allocation.			the statistical analyses by use of a censoring mechanism, an offset for the time spent in the study, or calculation of a rate that was standardized for the time spent in the study.
SPECTRIMS[62]	Yes	Yes, matching placebo was used and solutions of drug and placebo were indistinguishable. Patients also covered injection sites.	Yes	Yes, the trial was double-blind. Evaluating physicians were blinded to treatment. MRI analysis was performed at a central location.	No	Yes, MRI results are reported in another publication.	Yes, but no imputation was used for any outcome.
REGARD[50]	Yes	Yes, patients covered injection sites during examinations.	No. There were significant differences in the median T1 hypointense lesion volume, proportion of patients with only one relapse in the past 24 months, and the proportion of patients receiving steroid treatment in the past six months.	This was a single-blind trial. Patients and treating physicians were not blinded to treatment, which could affect treatment decisions and the reporting of AEs. Evaluating physicians and MRI evaluators were blinded to treatment.	Yes. The trial states that there were fewer overall withdrawals from treatment in the GA group.	No	Yes. Missing relapse data for 88 patients was imputed.
CARE-MS I[30]	Yes	No. Alemtuzumab and IFN β -1a have different routes and frequencies of administration. The two treatments also are associated with adverse	Yes	This was a single-blind trial. Physicians who evaluated relapses and EDSS were blinded. Relapses were adjudicated by a	No	No	No, adjustments made for the primary efficacy analysis via the Hochberg method

Trial	Was randomization carried out appropriately?	Was the concealment of treatment allocation adequate?	Were the groups similar at the outset of the study in terms of prognostic factors, for example, severity of disease?	Were the care providers, participants, and outcome assessors blind to treatment allocation? If any of these people were not blinded, what might be the likely impact on the risk of bias (for each outcome)?	Were there any unexpected imbalances in drop-outs between groups? If so, were they explained or adjusted for?	Is there any evidence to suggest that the authors measured more outcomes than they reported?	Did the analysis include an intention-to-treat analysis? If so, was this appropriate and were appropriate methods used to account for missing data?
		effects that precluded masking of patients and treating physicians. The syringes used to administer IFN β -1a could not be copied and used to mask placebo.		committee of six masked neurologists. MRI scans were evaluated at a central, blinded facility. Patients and treating physicians were not blinded to treatment.			
CARE-MS II[31]	Yes	No. Alemtuzumab and IFN β -1a have different routes and frequencies of administration. The two treatments also are associated with adverse effects that precluded masking of patients and treating physicians. The syringes used to administer IFN β -1a could not be copied and used to mask placebo.	Yes	This was a single-blind trial. Physicians who evaluated relapses and EDSS were blinded. Relapses were adjudicated by independent evaluators. Patients were not blinded to treatment.	Yes. The trial states that more patients randomized to IFN β -1a than alemtuzumab discontinued the trial both before and after starting treatment.	No	No, adjustments made for the primary efficacy analysis via the Hochberg method
TENERE[63]	Yes.	Yes. The dose of teriflunomide was concealed by using tablets that looked identical for each dose. Patients on IFN β -1a covered their injection sites for evaluations.	Yes.	This was a single-blind trial. The trial was double-blind for teriflunomide doses but open-label for treatment with SC IFN β -1a. The evaluating physician was blinded for all	Yes, the rate of permanent treatment discontinuation was lower in both teriflunomide groups than in the IFN β -1a group.	No	Yes, this was an intention-to-treat analysis. For categorical variables, the patients with missing data were not included in calculations of percentages unless otherwise specified.

Trial	Was randomization carried out appropriately?	Was the concealment of treatment allocation adequate?	Were the groups similar at the outset of the study in terms of prognostic factors, for example, severity of disease?	Were the care providers, participants, and outcome assessors blind to treatment allocation? If any of these people were not blinded, what might be the likely impact on the risk of bias (for each outcome)?	Were there any unexpected imbalances in drop-outs between groups? If so, were they explained or adjusted for?	Is there any evidence to suggest that the authors measured more outcomes than they reported?	Did the analysis include an intention-to-treat analysis? If so, was this appropriate and were appropriate methods used to account for missing data?
				treatment groups.			

Trial	Was randomization carried out appropriately?	Was the concealment of treatment allocation adequate?	Were the groups similar at the outset of the study in terms of prognostic factors, for example, severity of disease?	Were the care providers, participants, and outcome assessors blind to treatment allocation? If any of these people were not blinded, what might be the likely impact on the risk of bias (for each outcome)?	Were there any unexpected imbalances in drop-outs between groups? If so, were they explained or adjusted for?	Is there any evidence to suggest that the authors measured more outcomes than they reported?	Did the analysis include an intention-to-treat analysis? If so, was this appropriate and were appropriate methods used to account for missing data?
IFN β -1b							
Etemadifar et al.[53]	Yes	Not clear, but unlikely since one preparation of IFN β -1a was given intramuscularly and the other preparation of IFN β -1a and IFN β -1b were given subcutaneously.	No. Patients in the SC IFN β -1b group had a significantly lower percentage of patients with an EDSS score ≤ 1.5 than the IM IFN β -1a group.	This was a single-blind trial. Patients were not blinded to treatment, which could impact reporting of AEs. Assessing physicians were unaware of treatment. There was no treating neurologist; patients self-administered treatment. MRI was not performed as part of this study.	Not clear	No	Yes; not clear if appropriate methods used
BEYOND[48]	Yes	Not clear The two different doses of IFN β -1b were identical in appearance, but nothing is stated about how GA looked compared to IFN β -1b.	Yes	This was a single-blind trial. Patients and treating physicians were aware of treatment assignments, which could affect treatment decisions and reporting of AEs; however, patients and treating physicians were unaware of the IFN β -1b dose. Evaluating physicians were not aware of patient randomization. MRI assessments were blinded to treatment allocation.	No	No	No. This was a per-protocol analysis.
BECOME[49]	Yes	Not clear if the two	Yes	This was a single-blind	No	No	Yes. Not clear if

Trial	Was randomization carried out appropriately?	Was the concealment of treatment allocation adequate?	Were the groups similar at the outset of the study in terms of prognostic factors, for example, severity of disease?	Were the care providers, participants, and outcome assessors blind to treatment allocation? If any of these people were not blinded, what might be the likely impact on the risk of bias (for each outcome)?	Were there any unexpected imbalances in drop-outs between groups? If so, were they explained or adjusted for?	Is there any evidence to suggest that the authors measured more outcomes than they reported?	Did the analysis include an intention-to-treat analysis? If so, was this appropriate and were appropriate methods used to account for missing data?
		drugs were visually different.		trial. Patients were not blinded to treatment; this could affect reporting of AEs. Evaluators of relapses and MRI scans were blinded to treatment allocation. It was not clear if the treating neurologist was blinded.			appropriate methods used
European study group on Interferon beta-1b in SPMS[64]	Yes	Yes, placebo was used and was indistinguishable from treatment.	Yes	Yes, the trial was double-blind. Patients and treating physicians were blinded. Assessments were performed by blinded evaluating physicians. MRI scans were evaluated at a central location.	No	No	Yes; primary outcome was confirmed by additional ITT analyses counting patients lost to follow-up either as progressed after loss to follow-up or as not progressed by the end of the study.
IFNB MS Study Group[65]	Yes	Yes, placebo was used.	Yes	The trial was double-blind. Patients, treating physicians, examining physicians, and MRI evaluators were all blinded to treatment assignments.	No	Yes. Other MRI outcomes were reported in a separate publication.	Yes; not clear if appropriate methods used

Trial	Was randomization carried out appropriately?	Was the concealment of treatment allocation adequate?	Were the groups similar at the outset of the study in terms of prognostic factors, for example, severity of disease?	Were the care providers, participants, and outcome assessors blind to treatment allocation? If any of these people were not blinded, what might be the likely impact on the risk of bias (for each outcome)?	Were there any unexpected imbalances in drop-outs between groups? If so, were they explained or adjusted for?	Is there any evidence to suggest that the authors measured more outcomes than they reported?	Did the analysis include an intention-to-treat analysis? If so, was this appropriate and were appropriate methods used to account for missing data?
North American Study Group on Interferon beta-1b in SPMS[66]	Yes	Yes, placebos that appeared identical to treatments were used. Patients concealed injection sites.	Yes	The trial was double-blind. Treating and examining physicians were blind to treatment. Not clear if MRI evaluators were blinded	No	No	Yes. Missing data were not replaced.
Baum et al.[67]	Yes	Yes, with the exception of using different sugars in the product formulation was otherwise identical.	Yes	The trial was double-blind. MRI scans were not performed. No additional information is provided.	No	No	Yes. Not clear how missing data was handled
Saida et al.[68]	Yes	Yes, the lack of placebo group ensured that patients could be blinded to treatment allocation (i.e., two different doses of IFN β -1b).	Yes	The trial was double-blind. Patients, examining physicians, and MRI evaluators were all blinded to treatment. No treating neurologists were involved; patients self-administered treatment.	No	No	Yes. Not clear how missing data was handled
Laquinimod							
LAQ/5062[69]	Yes	Yes, matching placebo tablets were used.	Yes	The trial was double-blind. Patients, treating neurologists, examining neurologists, and MRI evaluators were all blinded to treatment assignments.	No	No	Yes; the analysis of primary endpoint was based on the outcome of two contrasts (laquinimod 0.6 mg vs. placebo, and laquinimod 0.3 mg vs. placebo) derived from the baseline-adjusted negative binomial regression with an offset

Trial	Was randomization carried out appropriately?	Was the concealment of treatment allocation adequate?	Were the groups similar at the outset of the study in terms of prognostic factors, for example, severity of disease?	Were the care providers, participants, and outcome assessors blind to treatment allocation? If any of these people were not blinded, what might be the likely impact on the risk of bias (for each outcome)?	Were there any unexpected imbalances in drop-outs between groups? If so, were they explained or adjusted for?	Is there any evidence to suggest that the authors measured more outcomes than they reported?	Did the analysis include an intention-to-treat analysis? If so, was this appropriate and were appropriate methods used to account for missing data?
							variable using the log of the proportion of the number of the available scans to adjust for missing MRI scans.
Laquinimod in Relapsing MS[70]	Yes	Yes, placebo was used.	Yes	The trial was double-blind. Investigators and MRI evaluators remained blinded throughout the study. Only MRI outcomes were assessed.	No	No	Yes; not clear if appropriate methods used
ALLEGRO[71]	Yes	Yes, matching placebo capsules were used.	Yes	The trial was double-blind. Patients, examining physicians, and treating physicians were blinded to treatment. It is not clear if MRI evaluation was blinded.	No	No	Yes, the ARR was calculated for the intention-to-treat cohort. No information on missing data was provided.
BRAVO[57]	Yes	Not clear. Matching oral placebo was used for the comparison to laquinimod, but it is not clear if the patients who received IM IFN β -1a covered their injection sites.	No, dissimilarities between groups in T2 lesion volume and the percent with GdE lesions existed at baseline.	This was a single-blind trial. Patients on laquinimod or oral placebo were evaluated in a double-blind fashion. Only the evaluating physician was blinded to treatment with IM IFN β -1a.	Not clear	Yes, detailed information on safety and tolerability is not provided.	Not clear, but a pre-specified adjusted analysis was performed.

Trial	Was randomization carried out appropriately?	Was the concealment of treatment allocation adequate?	Were the groups similar at the outset of the study in terms of prognostic factors, for example, severity of disease?	Were the care providers, participants, and outcome assessors blind to treatment allocation? If any of these people were not blinded, what might be the likely impact on the risk of bias (for each outcome)?	Were there any unexpected imbalances in drop-outs between groups? If so, were they explained or adjusted for?	Is there any evidence to suggest that the authors measured more outcomes than they reported?	Did the analysis include an intention-to-treat analysis? If so, was this appropriate and were appropriate methods used to account for missing data?
Mitoxantrone							
Millefiorini et al.[72]	Yes	Yes, placebo was used. Placebo solution was vehicle alone without drug	No; groups were not balanced in regards to sex because of incomplete recruitment.	The trial was double-blind. The treating physician was not blinded to treatment, which could affect treatment decisions. However, the patients and evaluating physicians were blinded to treatment. MRI data were analyzed by blinded neuroradiologists.	No	No	Yes; not clear if appropriate methods used
MIMS[73]	Yes	Yes, a color-matched placebo was used.	Yes	The trial was double-blind. Patients, the assessing physician, and MRI evaluators were unaware of treatment assignments. However, the treating physician was aware of treatment assignments.	No	No	Yes, not clear if appropriate methods used
Natalizumab							

Trial	Was randomization carried out appropriately?	Was the concealment of treatment allocation adequate?	Were the groups similar at the outset of the study in terms of prognostic factors, for example, severity of disease?	Were the care providers, participants, and outcome assessors blind to treatment allocation? If any of these people were not blinded, what might be the likely impact on the risk of bias (for each outcome)?	Were there any unexpected imbalances in drop-outs between groups? If so, were they explained or adjusted for?	Is there any evidence to suggest that the authors measured more outcomes than they reported?	Did the analysis include an intention-to-treat analysis? If so, was this appropriate and were appropriate methods used to account for missing data?
AFFIRM[74]	Yes	Yes, placebo was used.	Yes	Yes, the trial was double-blind. Patients, treating neurologists, examining neurologists, and MRI evaluators were not aware of treatment assignments.	No	No	Yes. In the analyses of secondary endpoints, missing values were imputed using the mean for the respective measures in the study population.
International Natalizumab MS Trial Group[75]	Yes	Yes, placebo was used.	Yes	Yes, the trial was double-blind. Patients, treating physicians, examining physicians, and MRI evaluators were unaware of the treatment assignments.	No	No	Yes; MRI scans obtained from patients who had received systemic corticosteroids within the previous 30 days were discarded and treated as missing values to avoid confounding of the efficacy analyses. We imputed these missing values and those due to one or more scans' not being performed by replacing the missing value with the average number of lesions on available scans obtained at months 1 through 6 for that patient. This type of imputation was performed for the

Trial	Was randomization carried out appropriately?	Was the concealment of treatment allocation adequate?	Were the groups similar at the outset of the study in terms of prognostic factors, for example, severity of disease?	Were the care providers, participants, and outcome assessors blind to treatment allocation? If any of these people were not blinded, what might be the likely impact on the risk of bias (for each outcome)?	Were there any unexpected imbalances in drop-outs between groups? If so, were they explained or adjusted for?	Is there any evidence to suggest that the authors measured more outcomes than they reported?	Did the analysis include an intention-to-treat analysis? If so, was this appropriate and were appropriate methods used to account for missing data?
							primary endpoint as well as all other endpoints involving lesion counts during the six-month treatment phase.

Trial	Was randomization carried out appropriately?	Was the concealment of treatment allocation adequate?	Were the groups similar at the outset of the study in terms of prognostic factors, for example, severity of disease?	Were the care providers, participants, and outcome assessors blind to treatment allocation? If any of these people were not blinded, what might be the likely impact on the risk of bias (for each outcome)?	Were there any unexpected imbalances in drop-outs between groups? If so, were they explained or adjusted for?	Is there any evidence to suggest that the authors measured more outcomes than they reported?	Did the analysis include an intention-to-treat analysis? If so, was this appropriate and were appropriate methods used to account for missing data?
UK Antegren Study[76]	Yes	Yes, placebo was used. Drug and placebo were both diluted with 100 mL of saline.	Yes	Yes, this was a double-blind trial. Patients, assessing physicians, and MRI evaluators were all blinded to treatment. It is not clear if treating physicians were blinded to treatment.	Not clear	No	Yes; not clear what methods were used for missing data
Rituximab							
HERMES Trial Group[77]	Yes	Yes, placebo was used.	No, the proportion of patients without GdE lesions was significantly greater in the placebo group than in the rituximab group.	Yes, the trial was double-blind. Patients, treating physicians, and evaluating physicians were blinded. MRI evaluators were unaware of treatment assignments.	No	No	Yes. Missing values for GdE lesions on T1 MRI scans were replaced by the average number of lesions detected on available scans obtained during the first 24 weeks. The last observation carried forward was used to impute missing values for the change in total lesion volume on T2-weighted MRI scans.
Teriflunomide							
Teriflunomide in Relapsing MS[78]	Yes	Yes, matching placebo tablets were used.	Yes	Yes, the trial was double-blind. Patients and the	Yes, there were more discontinuations in the	No	Yes; not clear if appropriate methods

Trial	Was randomization carried out appropriately?	Was the concealment of treatment allocation adequate?	Were the groups similar at the outset of the study in terms of prognostic factors, for example, severity of disease?	Were the care providers, participants, and outcome assessors blind to treatment allocation? If any of these people were not blinded, what might be the likely impact on the risk of bias (for each outcome)?	Were there any unexpected imbalances in drop-outs between groups? If so, were they explained or adjusted for?	Is there any evidence to suggest that the authors measured more outcomes than they reported?	Did the analysis include an intention-to-treat analysis? If so, was this appropriate and were appropriate methods used to account for missing data?
				treating neurologists were blinded to treatment allocation. A blinded neurologist assessed relapses and disability measures. MRI scans were evaluated by blinded physicians.	teriflunomide 14-mg/day group than in the other groups.		used
TEMISO ^[9]	Yes	Yes, placebo was used.	Yes	Yes, the trial was double-blind. Patients, treating neurologists, and examining neurologists were unaware of treatment assignments. MRI scans were examined at a central location.	No	No	Yes; not clear if appropriate methods used
TENERE ^[63]	Yes	Yes, the dose of teriflunomide was concealed by using tablets that looked identical for each dose. Patients on IFN β -1a covered their injection sites for evaluations.	Yes	This was a single-blind trial. The trial was double-blind for teriflunomide doses but open-label for treatment with SC IFN β -1a. The evaluating physician was blinded for all treatment groups.	Yes, the rate of permanent treatment discontinuation was lower in both teriflunomide groups than in the IFN β -1a group.	No	Yes, this was an intention-to-treat analysis. For categorical variables, the patients with missing data were not included in calculations of percentages unless otherwise specified.

Trial	Was randomization carried out appropriately?	Was the concealment of treatment allocation adequate?	Were the groups similar at the outset of the study in terms of prognostic factors, for example, severity of disease?	Were the care providers, participants, and outcome assessors blind to treatment allocation? If any of these people were not blinded, what might be the likely impact on the risk of bias (for each outcome)?	Were there any unexpected imbalances in drop-outs between groups? If so, were they explained or adjusted for?	Is there any evidence to suggest that the authors measured more outcomes than they reported?	Did the analysis include an intention-to-treat analysis? If so, was this appropriate and were appropriate methods used to account for missing data?
TOWER[79]	Yes	Yes, the tablets used in the trial were identical for active treatments and placebo.	Yes	This was a double-blind trial.	No, discontinuations were similar between groups.	No	Yes, an ITT analysis was performed. However, no information provided on methods used to account for missing data.

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-attakk-og-sykdomsmodifiserende-behandling-av-multipel-sklerose/Publicasjoner/nfr-diagnostikk-attakk-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. Aubagio, S.; Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002514/WC500148682.pdf.
8. Copaxone, S.; Available from: <http://www.legemiddelverket.no/layouts/Preparatomtaler/Spc/03-2205.pdf?id=01092014141014>.
9. 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.
10. Confavreux, C., et al., *Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial*. The Lancet Neurology, 2014. **13**(3): p. 247-256.
11. Vermersch, P., et al., *Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial*. Multiple Sclerosis Journal, 2013: p. 1352458513507821.
12. 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.
13. Kurtzke, J.F., *Rating neurologic impairment in multiple sclerosis an expanded disability status scale (EDSS)*. Neurology, 1983. **33**(11): p. 1444-1444.
14. Patzold, U. and P.R. Pocklington, *Course of multiple sclerosis*. Acta Neurologica Scandinavica, 1982. **65**(4): p. 248-266.
15. *Statens legemiddelverk*. Available from: <http://www.legemiddelverket.no/Sider/default.aspx>.
16. 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.
17. Svendsen, B., et al., *The cost of multiple sclerosis in Norway*. The European Journal of Health Economics, 2012. **13**(1): p. 81-91.
18. 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.

Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.

19. 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.
20. Boye, K.S., et al., *Utilities and disutilities for attributes of injectable treatments for type 2 diabetes*. *The European Journal of Health Economics*, 2011. **12**(3): p. 219-230.
21. Doyle, S., A. Lloyd, and M. Walker, *Health state utility scores in advanced non-small cell lung cancer*. *Lung Cancer*, 2008. **62**(3): p. 374-380.
22. Nafees, B., et al., *Health state utilities for non small cell lung cancer*. *Health Qual Life Outcomes*, 2008. **6**(84): p. 84.
23. Sullivan, P.W. and V. Ghushchyan, *Preference-based EQ-5D index scores for chronic conditions in the United States*. *Medical Decision Making*, 2006. **26**(4): p. 410-420.
24. Van Hoek, A.J., et al., *The impact of pandemic influenza H1N1 on health-related quality of life: a prospective population-based study*. *PLoS One*, 2011. **6**(3): p. e17030.
25. Svendsen, B., et al., *Økonomisk analyse av behandling av MS-pasienter med Tysabri® i Norge*. 2007.
26. 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.
27. Held, U., et al., *Predictors of relapse rate in MS clinical trials*. *Neurology*, 2005. **65**(11): p. 1769-1773.
28. *Hva er verdien av fordelene av oral behandling fremfor injeksjonsbehandling? Litteraturgjennomgang*. 2013; Available from: http://www.legemiddelverket.no/Blaa_resept_og_pris/Helseoekonomiske%20rapporter/Documents/2014-2013/Betalingsvilje%20for%20oraladministrasjon.pdf.
29. Coles, A.J., et al., *Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis*. *New England Journal of Medicine*, 2008. **359**(17): p. 1786-801.
30. Cohen, J.A., et al., *Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial*. *The Lancet*, 2012.
31. Coles, A.J., et al., *Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial*. *The Lancet*, 2012.
32. Giovannoni, G., et al., *A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the safety and efficacy of daclizumab HYP monotherapy in relapsing-remitting multiple sclerosis: Primary results of the SELECT trial*. *Multiple Sclerosis*, 2011. **17**(10): p. S508-S509.
33. Kappos, L., et al., *A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis*. *New England Journal of Medicine*, 2010. **362**(5): p. 387-401.
34. Calabresi, P.A., E.W. Radue, and D. Goodin, *Efficacy and safety of fingolimod in patients with relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS): results from an*

- additional 24-month double-blind, placebo-controlled study (FREEDOMS II Study)*, in AAN2012. p. Poster E-002.
35. Kappos, L., et al., *Oral fingolimod (FTY720) for relapsing multiple sclerosis*. New England Journal of Medicine, 2006. **355**(11): p. 1124-40.
 36. Saida, T., et al., *A randomized, controlled trial of fingolimod (FTY720) in Japanese patients with multiple sclerosis*. Multiple Sclerosis, 2012.
 37. Cohen, J.A., et al., *Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis*. New England Journal of Medicine, 2010. **362**(5): p. 402-15.
 38. Kappos, L., et al., *Efficacy and safety of oral fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIb study*. Lancet, 2008. **372**(9648): p. 1463-72.
 39. Fox, R.J., et al., *Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis*. New England Journal of Medicine, 2012. **367**(12): p. 1087-97.
 40. Gold, R., et al., *Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis*. New England Journal of Medicine, 2012. **367**(12): p. 1098-107.
 41. Bornstein, M.B., et al., *A pilot trial of Cop 1 in exacerbating-remitting multiple sclerosis*. New England Journal of Medicine, 1987. **317**(7): p. 408-14.
 42. Bornstein, M.B., et al., *A placebo-controlled, double-blind, randomized, two-center, pilot trial of Cop 1 in chronic progressive multiple sclerosis*. Neurology, 1991. **41**(4): p. 533-9.
 43. Johnson, K.P., et al., *Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial*. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. Neurology, 1995. **45**(7): p. 1268-76.
 44. Filippi, M., et al., *Effects of oral glatiramer acetate on clinical and MRI-monitored disease activity in patients with relapsing multiple sclerosis: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled study*. Lancet Neurology, 2006. **5**(3): p. 213-20.
 45. Comi, G., M. Filippi, and J.S. Wolinsky, *European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging--measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis*. European/Canadian Glatiramer Acetate Study Group. Annals of Neurology, 2001. **49**(3): p. 290-7.
 46. Comi, G., et al., *Phase III dose-comparison study of glatiramer acetate for multiple sclerosis*. Annals of Neurology, 2011. **69**(1): p. 75-82.
 47. Cohen, J.A., et al., *Randomized, double-blind, dose-comparison study of glatiramer acetate in relapsing-remitting MS*. Neurology, 2007. **68**(12): p. 939-44.
 48. O'Connor, P., et al., *250 microg or 500 microg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study*. Lancet Neurology, 2009. **8**(10): p. 889-97.
 49. Cadavid, D., et al., *Efficacy of treatment of MS with IFNbeta-1b or glatiramer acetate by monthly brain MRI in the BECOME study*. Neurology, 2009. **72**(23): p. 1976-83.

50. Mikol, D.D., et al., *Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REbif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial*. *Lancet Neurology*, 2008. **7**(10): p. 903-14.
51. *The CombiRx trial: a multi-center, double-blind, randomized study comparing the combined use of interferon beta-1a and glatiramer acetate to either agent alone in participants with relapsing remitting multiple sclerosis - clinical and MRI outcomes*. AAN 2012, 2012.
52. Clanet, M., et al., *A randomized, double-blind, dose-comparison study of weekly interferon beta-1a in relapsing MS*. *Neurology*, 2002. **59**(10): p. 1507-17.
53. Etemadifar, M., M. Janghorbani, and V. Shaygannejad, *Comparison of Betaferon, Avonex, and Rebif in treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis*. *Acta Neurologica Scandinavica*, 2006. **113**(5): p. 283-7.
54. Panitch, H., et al., *Randomized, comparative study of interferon beta-1a treatment regimens in MS: The EVIDENCE Trial*. *Neurology*, 2002. **59**(10): p. 1496-506.
55. Cohen, J.A., et al., *Benefit of interferon beta-1a on MSFC progression in secondary progressive MS*. *Neurology*, 2002. **59**(5): p. 679-87.
56. Jacobs, L.D., et al., *Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG)*. *Annals of Neurology*, 1996. **39**(3): p. 285-94.
57. Vollmer, T.L., P. Soelberg Sorensen, and D.L. Arnold, *A placebo-controlled and active comparator phase III trial (BRAVO) for relapsing-remitting multiple sclerosis*. *Multiple Sclerosis*, 2011. **17**(10): p. S507-S508.
58. Polman, C., et al., *Oral interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: a double-blind randomized study*. *Multiple Sclerosis*, 2003. **9**(4): p. 342-8.
59. Andersen, O., et al., *Multicentre, randomised, double blind, placebo controlled, phase III study of weekly, low dose, subcutaneous interferon beta-1a in secondary progressive multiple sclerosis*. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 2004. **75**(5): p. 706-10.
60. Ebers, G., *Evidence of interferon beta-1a dose response in relapsing-remitting MS: the OWIMS Study. The Once Weekly Interferon for MS Study Group*. *Neurology*, 1999. **53**(4): p. 679-86.
61. Ebers, G., *Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group*. *Lancet*, 1998. **352**(9139): p. 1498-504.
62. *Secondary Progressive Efficacy Clinical Trial of Recombinant Interferon-Beta-1a in M.S.S.G., Randomized controlled trial of interferon- beta-1a in secondary progressive MS: Clinical results*. *Neurology*, 2001. **56**(11): p. 1496-504.
63. Vermersch, P., A. Czlonkowska, and L.M. Grimaldi, *A multicenter, randomized, parallel-group, rater-blinded study comparing the effectiveness and safety of teriflunomide and subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis*. ACTRIMS, 2012.

64. Kappos, L., *Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive MS. Lancet, 1998. 352(9139): p. 1491-7.*
65. Duquette, A., *Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Neurology, 1993. 43(4): p. 655-61.*
66. Panitch, H., et al., *Interferon beta-1b in secondary progressive MS: results from a 3-year controlled study. Neurology, 2004. 63(10): p. 1788-95.*
67. Baum, K. and G. Mannitol Formulation Study, *Safety and tolerability of a 'refrigeration-free' formulation of interferon beta-1b--results of a double-blind, multicentre, comparative study in patients with relapsing-remitting or secondary progressive multiple sclerosis. Journal of International Medical Research, 2006. 34(1): p. 1-12.*
68. Saida, T., et al., *Interferon beta-1b is effective in Japanese RRMS patients: a randomized, multicenter study. Neurology, 2005. 64(4): p. 621-30.*
69. Comi, G., et al., *Effect of laquinimod on MRI-monitored disease activity in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIb study. Lancet, 2008. 371(9630): p. 2085-92.*
70. Polman, C., et al., *Treatment with laquinimod reduces development of active MRI lesions in relapsing MS. Neurology, 2005. 64(6): p. 987-91.*
71. Comi, G., et al., *Placebo-controlled trial of oral laquinimod for multiple sclerosis. New England Journal of Medicine, 2012. 366(11): p. 1000-9.*
72. Millefiorini, E., et al., *Randomized placebo-controlled trial of mitoxantrone in relapsing-remitting multiple sclerosis: 24-month clinical and MRI outcome. Journal of Neurology, 1997. 244(3): p. 153-9.*
73. Hartung, H.P., et al., *Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. Lancet, 2002. 360(9350): p. 2018-25.*
74. 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.*
75. Miller, D.H., et al., *A controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. New England Journal of Medicine, 2003. 348(1): p. 15-23.*
76. Tubridy, N., et al., *The effect of anti-alpha4 integrin antibody on brain lesion activity in MS. The UK Antegren Study Group. Neurology, 1999. 53(3): p. 466-72.*
77. Hauser, S.L., et al., *B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. New England Journal of Medicine, 2008. 358(7): p. 676-88.*
78. O'Connor, P.W., et al., *A Phase II study of the safety and efficacy of teriflunomide in multiple sclerosis with relapses. Neurology, 2006. 66(6): p. 894-900.*
79. Sanofi, *Clinical Study Report: Study Name: TOWER, Study Number: EFC10531, Date: 31-Jul-2012, Version Number:1, Compound: Teriflunomide (HMRI726). A*

14/06870-4

LØ/LR/
PMV/FH

14-11-2014

side
74/74

multi-center double-blind parallel-group placebo-controlled study of the efficacy and safety of teriflunomide in patients with relapsing multiple sclerosis 2012.