

Hurtig metodevurdering

Glatiramer (Copaxone) til
behandling av relapserende-
remitterende multippel sklerose

Vurdering av innsendt
dokumentasjon

28-09-2015

Statens legemiddelverk

FORORD

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

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

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfall, angitt ressursbruk samt gitte forutsetninger for analysen utarbeidet av MT-innehaver, og de presenterte resultater. Legemiddelverket utfører ikke egne helseøkonomiske analyser. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysninger og foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet ved bruk av innsendt modell.

Metodevurderingene av legemidler skal understøtte kvalifiserte beslutninger om eventuell innføring, og prioriteringer som gjøres på Helseforetaksnivå. Legemiddelverket har ingen beslutningsmyndighet i dette systemet.

Alle våre vurderinger publiseres og rapportene er tilgjengelig for allmennheten (www.legemiddelverket.no)

OPPSUMMERING

Bakgrunn

Copaxone 40 mg tre ganger ukentlig (TIW) er en ny dosering av et legemiddel som allerede er et etablert behandlingstilbud til pasienter med multippel sklerose av relapserende-remitterende type (RRMS). Det er i dag omkring 4100 pasienter som bruker et sykdomsmodifiserende legemiddel ved RRMS i Norge, av disse bruker i overkant av 1000 pasienter Copaxone 20 mg daglig. Antallet brukere av Copaxone 20 mg daglig har vært synkende de siste to-tre årene.

Alvorlighet og helsetap

MS er en alvorlig sykdom. Selv om MS ikke anses som en dødelig sykdom er MS en alvorlig sykdom på grunn av de komplikasjonene relatert til den høye graden av funksjonssvikt pasientene kan oppleve under sykdomsutviklingen (1). Standardiserte mortalitetsrater for pasienter med MS er høyere enn for den friske populasjonen og antall tapte leveår varierer mellom 5 og 10 (2).

Effekt

Indirekte sammenligninger (ITC) har vist at Copaxone 40 mg TIW har en effekt og bivirkningsprofil som er tilsvarende Copaxone 20 mg daglig (med færre bivirkninger relatert til injeksjonsstedet, på grunn av at doseringen 40 mg brukes kun 3 ganger i uka, noe som medfører cirka 208 færre sprøytetikk i løpet av ett år).

Kostnadseffektivitet

Pt. finnes det ikke kostnadseffektivitetsvurderinger for Copaxone, 20 eller 40 mg/ml, for den norske populasjonen. Kunnskapssenteret jobber for tiden med en fullstendig metodevurdering der glatirameracetat er inkludert.

I påvente av resultatene fra overnevnte metodevurdering har legemiddelfirma valgt å sende Legemiddelverket en kostnadsminimeringsanalyse (kost-min) der det etableres at kostnadene og effekten for Copaxone 40 mg TIW er tilsvarende Copaxone 20 mg daglig.

Copaxone 20 mg er et allerede veletablert behandlingsvalg innen RRMS som er inkludert i det årlige LIS anbudet.

SAMMENDRAG

Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Copaxone (glatirameracetat) i ny dosering 40 mg tre ganger ukentlig (TIW). Legemiddelverket har vurdert klinisk effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet av den nye doseringen av glatirameracetat i norsk klinisk praksis, basert på innsendt dokumentasjon fra produsent (Teva Norway AS).

Pasientene

Pasienter med RRMS. Sykdomsprevalensen i Norge er estimert til cirka 200 tilfeller per 100.000 innbygger, og det lever cirka 10.000 pasienter med MS i Norge i dag. Sykdommen har to hovedgrupper sykdomsforløp. Den største gruppen (80 – 90 %) debuterer med en attackvis MS, som betegnes som relapserende-remitterende MS (RRMS). RRMS karakteriseres av tilbakevendende angrep, som vanligvis går i remisjon. Det antas at pasientgruppen er den samme som per i dag bruker/vil bruke Copaxone 20 mg/ml en gang daglig.

Alvorlighet og prognosetap

MS er en alvorlig sykdom. Selv om MS ikke anses som en dødelig sykdom er MS en alvorlig sykdom på grunn av komplikasjonene relatert til den høye graden av funksjonssvikt pasientene kan oppleve under sykdomsutviklingen (1). Standardiserte mortalitetsrater for pasienter med MS er høyere enn for den friske populasjonen og antall tapte leveår varierer mellom 5 og 10 (2).

Behandling

Nasjonale behandlingsretningslinjer og LIS avtalene for 2015 (3) (4) gir anbefalinger for valg av behandlingsalternativer ved MS. Denne rapporten har fokus på sykdomsmodifiserende (immunmodulerende) behandling. Behandling av angrepene er ikke inkludert. Det er kun pasienter med RRMS som er kandidater for sykdomsmodulerende behandling, ettersom denne behandlingen er rettet mot å redusere den inflammatoriske aktiviteten som oppstår under et angrep.

Sykdomsmodifiserende behandling ved MS har hovedsakelig en antiinflammatorisk effekt. Behandlingen reduserer risiko for tilkomst av nye angrep og påfølgende utvikling av permanent funksjonssvikt hos pasienter med MS med tegn til inflammatorisk aktivitet. De nasjonale retningslinjene og LIS avtalene deler den medikamentelle behandlingen av RRMS inn i første- og andrelinjebehandling. Copaxone 20 mg daglig er omtalt som førstelinjebehandling.

Glatiramer acetate administreres som injeksjoner med dosering daglig (Copaxone 20 mg) eller tre ganger ukentlig (Copaxone 40 mg).

Effekt

Dokumentasjon for kliniske effekt og sikkerhet av Copaxone 40 mg TIW bygger på en 12 måneders pivotal fase III dobbelt blindet RCT studie (GALA). For å sammenligne den kliniske

effekten av 20 og 40 mg/ml dosering er det gjort en ITC (indirect treatment comparison) med dataene fra GALA-studien og en metaanalyse der det inkluderes 4 studier for Copaxone 20 mg. Denne ITC ble vurdert av MHRA i forbindelse med utstedelse av markedsføringstillatelse for Copaxone 40 mg/ml.

I resultatene legemiddelfirma presenterer fra denne ITC er behandlingseffekten av Copaxone 20 mg/ml daglig og Copaxone 40 mg/ml TIW tilsvarende når det gjelder årlig attackrate og nye T2-lesjoner.

Sikkerhet

Kliniske studier (GALA og GLACIER) tyder på at bivirkningsprofil for Copaxone 40 mg TIW er sammenlignbar med Copaxone 20 mg daglig, men det er færre injeksjonsrelaterte hendelser grunnet lavere injeksjonsfrekvens.

Relevans for norske forhold/overførbarhet

Dosering, behandling og komparator er relevant for norsk klinisk praksis. Det er brukt adekvate utfallsmål for klinisk effekt.

Kostnadseffektivitet

I forbindelse med innsendte kostnadsminimeringsanalyse er det ikke gjort en fullstendig vurdering av kostnadseffektiviteten til Copaxone 40 mg TIW. Den innsendte økonomiske analysen baserer seg på at Copaxone 40 mg TIW og Copaxone 20 mg daglig med like store årlige kostnader (legemiddel- og administrasjonskostnader), vil ha den samme kostnadseffektiviteten.

Kostnadseffektiviteten til Copaxone 40 mg TIW er altså ikke etablert, men det er lagt frem analyser som tilsier at denne nye doseringen er like kostnadseffektiv som Copaxone 20 mg daglig som er en del av dagens finansierte behandlingstilbud. Ved eventuell inntreden av generisk konkurranse for Copaxone 20 mg og forventet prisreduksjon, forutsettes det en tilsvarende prisreduksjon for Copaxone 40 mg.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelfirma har sendt inn en budsjettanalyse som konkluderer med besparelser på over 60 millioner NOK i løpet av en femårsperiode. Legemiddelverket mener denne estimerte besparelsen er overestimert, og har konkludert med at det er usikkert om Copaxone 40 mg TIW vil medføre en budsjettbesparelse.

Legemiddelverket mener det må tas høyde for at Copaxone 40 mg TIW kan medføre en merutgift dersom den fortrenger billigere alternative legemidler. Imidlertid anser Legemiddelverket dette som lite trolig, og skulle dette være tilfellet vil det skje i liten grad.

15-06354-6

LØ/LR/ 28-09-2015 side 6/22

INNHOLDFORTEGNELSE

FORORD	2
OPPSUMMERING	3
SAMMENDRAG	4
INNHOLDFORTEGNELSE.....	7
LOGG.....	8
1 BAKGRUNN.....	9
1.1 MULTIPPEL SKLEROSE (RELAPSERENDE-REMITTERENDE TYPE) (3).....	9
1.2 BEHANDLING	9
1.2.1 <i>Behandling med glatirameracetat (Copaxone)</i>	10
1.2.2 <i>Behandlingsalternativer</i>	10
1.2.3 <i>Pasientgrunnlag</i>	10
2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON	10
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	10
2.2 SYSTEMATISKE OVERSIKTER, METAANALYSER, INDIREKTE SAMMENLIKNINGER	12
3 VURDERING AV INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON.....	15
3.1 RELEVANS FOR NORSKE FORHOLD (PICO).....	15
3.2 KVALITET AV DOKUMENTASJONEN.....	16
3.2.1 <i>Primærstudier og Systematisk oversikt/metaanalyse/indirekte sammenligning</i>	16
4 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE AV GLATIRAMERACETAT (COPAXONE)16	
4.1 KOSTNADER.....	16
4.2 BUDSJETTKONSEKVENSER	17
4.3 KRITISK VURDERING AV INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE.....	19
4.4 OPPSUMMERING.....	20
VEDLEGG 1 KORT OM KOSTNADSMINIMERINGS ANALYSER.....	21
REFERANSER	22

LOGG

Bestilling:	ID2014_039: Glatirameracetat (ny styrke) – til behandling av multippel sklerose	
Forslagstiller:	Statens legemiddelverk	
Legemiddelfirma:	Teva Norway AS	
Preparat:	Copaxone	
Virkestoff:	Glatiramer acetate	
Indikasjon:	Copaxone er indisert for behandling av attackvise former for multippel sklerose.	
ATC-nr:	LO3AX13	
Prosess		
	Saksbehandlingstid:	166 dager
	Rapport ferdigstilt:	28-09-2015
	Utredere:	Camilla Hjelm Pilar Martin Vivaldi
	Kliniske eksperter:	Grunnet kostmintonnærming er klinikere ikke blitt kontaktet i denne utredningen.

1 BAKGRUNN

1.1 Multippel sklerose (relapserende-remitterende type) (3)

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

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

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

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

1.2 Behandling

Nasjonale behandlingsretningslinjer og LIS avtalene for 2015(3, 4) gir anbefalinger for valg av behandlingsalternativer. Denne rapporten har fokus på sykdomsmodifiserende (immunmodulerende) behandling hos pasienter med RRMS. Behandling av angrepene er ikke inkludert i denne rapporten.

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

Som førstelinjebehandling finnes følgende preparater:

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

Preparater i tablettform: Aubagio og Tecfidera.

Som andrelinjebehandling finnes følgende preparater:

Infusjonspreparater: Lemtrada og Tysabri.

Preparat i tablettform: Gilenya.

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

1.2.1 *Behandling med glatirameracetat (Copaxone)*

Copaxone er ifølge de nasjonale retningslinjene og LIS anbefalingene klassifisert som førstelinjebehandling ved RRMS. Copaxone er indisert for behandlingen av attackvise former for multipel sklerose.

Copaxone 20 mg daglig er allerede anbefalt førstelinjebehandling ved RRMS (3, 4). Copaxone 40 mg doseres tre ganger ukentlig, og legemiddelfirma ønsker nå en hurtig metodevurdering av denne nye doseringen. For ytterligere informasjon om preparatet henvises det til preparatomtalen (5).

1.2.2 *Behandlingsalternativer*

Det er hovedsakelig Copaxone 20 mg som vil bli foretrekket av Copaxone 40 mg. Legemiddelfirma antar at noen pasienter vil kunne utsette bruken av andrelinjepreparater på grunn av færre injeksjonsrelaterte bivirkninger ved bruk av Copaxone 40 mg TIW. Legemiddelverket anser dette som lite sannsynlig, og om det skulle være tilfellet anses det som mest trolig at det kun vil omfatte et fåtalls pasienter. Pasienter som per i dag bruker interferoner daglig, kunne også vært aktuelle brukere av Copaxone 40 mg TIW ved omfattende bivirkninger knyttet til injeksjonene. Imidlertid har peginterferon fått markedsføringstillatelse med et mindre hyppig doseringsregime den senere tid, og Legemiddelverket anser peginterferon som det mest aktuelle valget for pasienter som opplever intolerable injeksjonsrelaterte bivirkninger på daglig interferonbehandling.

Legemiddelverket anser derfor Copaxone 20 mg som hoved behandlingsalternativ. Søkeren har lagt til grunn samme effekt og noe bedre bivirkningsprofil for Copaxone 40 mg sammenlignet med Copaxone 20 mg.

1.2.3 *Pasientgrunnlag*

Pasienter som per i dag bruker eller ville ha brukt Copaxone 20 mg.

2 **INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON**

2.1 **Oversikt over relevante, innsendte studier**

For å dokumentere effekten av Copaxone 40 mg/mg tre ganger ukentlig, har firma sendt inn dokumentasjon fra en relevant studie (GALA). Dette er en fase III studie. Legemiddelfirma har også sendt inn en fase IIIb studie (GLACIER), som sammenligner Copaxone 20 mg/ml daglig med Copaxone 40 mg/ml tre ganger ukentlig med tanke på bivirkninger.

GALA (glatiramer acetate long acting trial)

GALA er en randomisert, dobbelt blindet, placebokontrollert studie på 12 måneder. Populasjonen var 1404 pasienter med RRMS i alderen 18 – 55 år. Det var krav om EDSS score $\leq 5,5$ og ≥ 1 GdE T1 lesjon (gadolinium forsterkende lesjon, indikerer inflammasjonsaktivitet) undersøkt ved MR-bilde av CNS siste 12 måneder, samt ≥ 1 attacke siste 12 måneder og ≥ 2 attacke siste 24 måneder.

I dette studiet hadde populasjonen (N = 1404) en gjennomsnittsalder på 37,6 år, gjennomsnittlig tid siden første symptom på MS 7,7 år og gjennomsnittlig EDSS-score på 2,8. RRMS ble diagnostisert ved bruk av reviderte McDonald kriterier. Populasjonen hadde gjennomsnittlig hatt 1,3 attacke de siste 12 månedene og 1,9 attacke de siste 24 månedene. Gjennomsnittlig GdE T1 lesjoner på MR ved studiestart var 1,6.

Intervensjonen var Copaxone 40 mg (n = 943) tre ganger ukentlig som ble sammenlignet med placebo (n = 461).

Resultat: Gjennomsnittlig årlig attackerate for Copaxone 40 mg/ml var 0,311 sammenlignet med placebo 0,505 (p < 0,0001). Resultatene viste også færre alvorlige attacke årlig for Copaxone 40 mg/ml sammenlignet med placebo, hhv. gjennomsnittlig antall pr. år 0,301 og 0,466 (p < 0,0001). Resultatene viste videre lengre tid til første attacke for Copaxone sammenlignet med placebo, hhv. et gjennomsnitt på 393 og 377 dager til første attacke.

Bivirkninger rapportert i denne studien var konsekvent med den kjente sikkerhetsprofilen fra den allerede godkjente 20 mg formuleringen for Copaxone. Behandling med Copaxone 40 mg tre ganger ukentlig var godt tolerert og hadde en god sikkerhetsprofil.

GLACIER (glatiramer acetate low frequency safety and patient experience)

GLACIER er et randomisert, "open-label" fase IIIb studie gjennomført ved en rekke senter i USA. Varigheten var 4 måneder. Populasjonen var 210 pasienter med RRMS > 18 år. Intervensjonen var 40 mg Copaxone (n = 108) gitt tre ganger ukentlig som ble sammenlignet med Copaxone 20 mg (n = 101) gitt daglig. Det primære utfallsmålet var uønskede injeksjonsrelaterte hendelser (angitt som rate).

Populasjonen i dette studiet hadde en gjennomsnittsalder på 50,7 år, gjennomsnittlig tid siden første symptom på MS 15,9 år og gjennomsnittlig EDSS-score 2,2. RRMS ble diagnostisert ved bruk av reviderte McDonald kriterier.

Resultat: Antall uønskede injeksjonsrelaterte hendelser var 1472 for Copaxone 40 mg/ml og 2759 for Copaxone 20 mg/ml, som ga en årlig rate uønskede injeksjonsrelaterte hendelser på hhv. 35,3

og 70,4 for de to doseringene ($p < 0,001$). Studien viste at pasienter som fikk Copaxone 40 mg tre ganger ukentlig hadde en 50 % reduksjon i rate for injeksjons relaterte bivirkninger (IRAE).

2.2 Systematiske oversikter, metaanalyser, indirekte sammenlikninger

Legemiddelfirma har sendt inn en metaanalyse av studier som har vurdert effekten av Copaxone 20 mg/ml daglig sammenlignet med placebo. Ved hjelp av en systematisk litteraturgjennomgang ble fire studier inkludert i metaanalysen. Inklusjonskriteriene var randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert effektstudie av Copaxone 20 mg daglig med utfallsmål attack og/eller nye lesjoner på MR-bilder, som T2-lesjoner.

Tabell 1 Studier inkludert i metaanalysen (Alle studiene er placebokontrollerte studier)

Studienavn (årstall)	Studiedesign	Populasjon	Intervensjon	Resultat
CONFIRM (2012) (6)	Fase III, randomisert, dobbelt blindet*, multinasjonalt	N = 1417. Pasienter med RRMS. EDSS score 0 – 5. Minst 1 attack siste år eller minst 1 GdE T1 lesjon siste 6 uker. Gj.snitt alder 36,8 år, gj.snitt tid siden MS diagnose 4,6 år og gj.snitt EDSS-score 2,6.	- dimethyl fumarate (BG-12) (240 mg) 2 x dgl - BG-12 (240 mg) 3 x dgl - Copaxone 20 mg dgl*	-29% reduksjon i årlig attackrate for Copaxone sammenlignet med placebo (p < 0,01) -54% reduksjon i gjennomsnittlig antall nye/større T2-lesjoner for Copaxone 20 mg sammenlignet med placebo
European/Canadian GA study (2001) (7)	Randomisert, dobbelt blindet, multinasjonalt	N = 239**	-Copaxone 20 mg 1 x dgl	-33% reduksjon i årlig attackrate for Copaxone 20 mg daglig (p<0,05) -29-35% reduksjon i gjennomsnittlig antall nye/forstørrede lesjoner for Copaxone (p<0,005)
US glatiramer acetate trial (1995) (8)	Fase III, randomisert, dobbelt blindet, multisenter	N = 251**	- Copaxone 20 mg, 1 x dgl	-29% reduksjon i årlig attackrate for Copaxone (p<0,01)
BR1 study (1987) (9)	Randomisert, matched-pair, parallelle grupper, fast dose pilotstudie.	N = 48 **	-Copaxone 20 mg, 1 x dgl.	-Økning i andel pasienter uten attack: 56 % for Copaxone vs. 26% for placebo (p<0,05)

*Pasientene som mottok Copaxone var ikke blindet for hvilken behandling de mottok

** Detaljert oversikt over inklusjons/eksklusjonskriterier og baseline karakteristikk for populasjonen i studiet ble ikke sendt inn med søknaden.

Resultatene fra disse studiene ble brukt til å estimere et samlet effektmål for Copaxone 20 mg/ml daglig. Det ble gjort metaanalyser av effekten til Copaxone 20 mg daglig ved bruk av både grupperte individdata (data fra CONFIRM-studien ikke inkludert) og ved bruk av aggregerte pasientdata.

Resultatene fra metaanalysene er brukt i en indirekte sammenligning (ITC/indirect treatment comparison) med effektdata fra GALA-studien (Copaxone 40 mg TIW). I resultatene legemiddelfirma presenterer fra denne ITC er behandlingseffekten av Copaxone 20 mg/ml daglig og Copaxone 40 mg/ml TIW tilsvarende når det gjelder årlig attackrate og nye T2-lesjoner. I forhold til sistnevnte utfallsmål er kun CONFIRM og European/Canadian GA study inkludert i metaanalysen.

Tabell 2 Meta-analysis and indirect treatment comparison results – ARR

Study	COPAXONE [®] , n	Placebo, n	Treatment effect log scale (SE)	Treatment effect risk ratio [95% CI]
COPAXONE[®] 20 mg/ml QD – meta analysis with individual data				
Study				
BR1 study	25	25	-1.2874 (0.9264)	0.28 [0.05–1.70]
US Glatiramer Acetate trial	125	126	-0.2956 (0.1547)	0.74 [0.55–1.01]
European/Cana dian GA study	119	120	-0.3338 (0.2513)	0.72 [0.44–1.17]
Overall effect				0.72 [0.56–0.93]
COPAXONE[®] 20 mg/ml QD – meta analysis with aggregated published data				
Study				
BR1 study	25	25	-1.2419 (0.382)	0.29 [0.14–0.61]
US Glatiramer Acetate trial	125	126	-0.3063 (0.1192)	0.74 [0.58–0.93]
European/Cana dian GA study	119	120	-0.3483 (0.1566)	0.71 [0.52–0.96]
CONFIRM study	350	363	-0.3350 (0.1300)	0.72 [0.55–0.92]
Overall effect				0.70 [0.60–0.81]
COPAXONE[®] 40 mg/ml TIW				
Study				
GALA	943	461	n/a	n/a
Overall effect				0.66 [0.54–0.80]

ARR=annualised relapse rate; CI=confidence interval; n/a=not applicable; QD=once-daily; SE=standard error; TIW=three times a week; US=United States.

Tabell 3 Meta-analysis and indirect treatment comparison results – new T2 lesions

Study	COPAXONE [®] , n	Placebo, n	Treatment effect log scale (SE)	Treatment effect risk ratio [95% CI]
COPAXONE[®] 20 mg/ml QD – meta analysis with aggregated published data*				
Study**				
European/Canadian GA study	113	114	-0.40 (0.1275)	0.67 [0.52–0.86]
CONFIRM study	153	139	-0.77 (0.166)	0.46 [0.33–0.64]
Overall effect				0.57 [0.39–0.81]
COPAXONE[®] 40 mg/ml TIW				
Study				
GALA	884	441	n/a	n/a
Overall effect				0.65 [0.55–0.78]

*Only aggregated published data was used for the meta-analysis of new T2 lesions; ** The BR1 study and the US Glatiramer

3 VURDERING AV INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON

3.1 Relevans for norske forhold (PICO) ¹

Studiepopulasjon i forhold til klinisk praksis (P)

Populasjonen i de to mest sentrale kliniske studiene er representativ for den aktuelle pasientgruppen i norsk klinisk praksis.

Intervensjon i forhold til klinisk praksis (I)

Intervensjonen ansees i samsvar med gjeldende preparatomtale.

Komparator i forhold til klinisk praksis (C)

Det er placebo som er komparator i de utvalgte studiene. Dette er ikke tilfellet i klinisk praksis, der Copaxone 20 mg vil bli fortrent. Denne vurdering gjøres via en metaanalyse som beskrevet i avsnitt over.

Utfallsmål (O)

Årlig attakkrate (AAR) og nye T2 lesjoner ansees som relevante utfallsmål for å evaluere effekt av sykdomsmodifiserende behandling hos pasienter med RRMS.

¹ Patients, Intervention, Comparator, Outcome

Vurdering av metaanalyse

Legemiddelverket vurderer den innsendte metaanalyse som robust nok til å dokumentere at Copaxone 20 mg og 40 mg har en sammenlignbar effekt og bivirkningsprofil. Dette fordi relevante studier er inkludert og disse er like nok til å kunne gjennomføre en metaanalyse mellom Copaxone 20 mg og 40 mg.

3.2 Kvalitet av dokumentasjonen

3.2.1 *Primærstudier og Systematisk oversikt/metaanalyse/indirekte sammenligning*

Legemiddelverket anser innsendt klinisk dokumentasjon og metaanalyse som robust nok til å godta søkerens tilnærming til en kostnadsminimeringsanalyse.

4 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE AV GLATIRAMERACETAT (COPAXONE)

Den innsendte økonomiske analysen av Copaxone 40 mg TIW er en kostnadsminimeringsanalyse (kost-min) med komparator Copaxone 20 mg daglig. Legemiddelfirma baserer denne analysen på innsendte metaanalyser og ITC der resultatene indikerer tilsvarende effekt og bivirkningsprofil for de to nevnte doseringene av Copaxone. Dette innebærer at kostnadseffektiviteten til Copaxone 40 mg er ikke vurdert, det er kun dokumentert tilsvarende kostnadseffektivitet som for Copaxone 20 mg daglig.

Kunnskapssenteret arbeider imidlertid med en fullstendig metodevurdering for MS legemidler. Kostnadseffektiviteten til Copaxone 40 mg vil i denne forbindelse bli indirekte vurdert ettersom glatiramer acetat 20 mg er inkludert i denne vurderingen. På grunnlag av innsendte dokumentasjon som etablerer tilsvarende kostnadseffektivitet for de to doseringene av Copaxone, vil Kunnskapssenterets vurdering av glatiramer acetat 20 mg sin kostnadseffektivitet være overførbar til Copaxone 40 mg TIW.

4.1 Kostnader

Legemiddelfirmaet har lagt til grunn at Copaxone 40 mg TIW og Copaxone 20 mg daglig vil ha identiske kostnader knyttet til administrasjon og oppfølging. Legemiddelfirma foreslår en pris for Copaxone 40 mg TIW som vil medføre like store årlige legemiddelkostnader for de to doseringene. LIS anbudsprisen for 2015 for legemidler som er i samme gruppen presenteres i tabellen under.

Tabell 4 LIS-pris 2015

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

4.2 Budsjettkonsekvenser

Legemiddelfirmaet har sendt inn en analyse av budsjettkonsekvensen av å introdusere Copaxone 40 mg/ml tre TIW som et behandlingsalternativ. Denne analysen er basert på det totale budsjettet for sykdomsmodifiserende behandling ved RRMS per år, der alle preparatene angitt som første- eller andrelinjebehandling i LIS-avtale 2015 (som angitt i kapittel 1.2) er inkludert. Dette gjelder både injeksjon/infusjonspreparatene og preparatene i tablettform.

Det er beregnet årlige budsjett for en femårsperiode basert på den årlige kostnaden for hvert enkelt legemiddel og prognoser for antall pasienter per legemiddel. Det er gjennomført analyser av to ulike scenario, et uten Copaxone 40 mg TIW og et med Copaxone 40 mg TIW. Den potensielle budsjetteffekten av å inkludere Copaxone 40 mg TIW som et behandlingsalternativ er beregnet som differansen mellom disse to budsjettene.

Kostnader

Analysen har betalersperspektiv, der kun de direkte kostnadene knyttet til legemiddelet og administrasjonen av legemiddelet er inkludert. Kostnadene i modellen er hentet fra LIS-avtale 2015 (legemiddelkostnader) Tabell 4 og LIS-avtaler 2014 (administrasjonskostnader) Tabell 1 Tabell 5

Tabell 5 Behandlingskostnader inkludert i modellen

DMT	Annual drug acquisition costs (NOK)*	Annual administration and monitoring costs (NOK)**
COPAXONE® 40mg/ml TIW	87,131	11,550
COPAXONE® 20mg/ml QD	87,131	11,550
IFNβ-1a IM	104,286	19,266
IFNβ-1a SC***	115,756	19,266
IFNβ-1b SC†	66,315	19,862
IFNβ-1b SC††	60,061	19,266
Teriflunomide	105,080	10,208
Dimethyl fumarate	168,208	9,312
Fingolimod	196,630	12,494
Alemtuzumab†††	116,896	18,654
Natalizumab	191,848	30,482

*Drug acquisition costs based on documentation from LIS dated February 2015; **Administration and monitoring costs based on documentation from LIS dated February 2014; ***Costs for IFNβ-1a SC are based on 44mcg cartridge for RebiSmart; †Betaferon®; ††Extavia®. ††† Average annual cost of treatment based on five years' treatment. The majority of patients who receive alemtuzumab will not need new treatment (or retreatment) and the estimated annual cost is calculated for five years. DMT=disease-modifying therapy; IFN=interferon; IM=intramuscular; Kr=Norwegian Krone; QD=once-daily; SC=subcutaneous; TIW=three times a week.

I scenarioet inkludert Copaxone 40 mg/ml overtar dette behandlingsalternativet pasienter fra Copaxone 20 mg, Rebif, Aubagio og Tecfidera sammenlignet med scenarioet uten Copaxone 40 mg TIW. Copaxone 40 mg TIW er anslått til gradvis å overta en større andel av pasientene i løpet av fem år. I 2019 er markedsandelen anslått til 14 % (630 brukere). Disse prognosene tar høyde for en årlig befolkningsvekst på 0,6 %. Det totale antallet pasienter er imidlertid ikke likt i de to scenariene, med 21 – 22 flere pasienter årlig i scenariet uten Copaxone 40 mg TIW enn i scenariet med Copaxone 40 mg TIW. Denne ulikheten er ikke begrunnet i søknaden.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelfirma har med utgangspunkt i disse analysene beregnet at å inkludere Copaxone 40 mg TIW som et anbefalt behandlingsalternativ vil medføre en reduksjon av det totale budsjettet for sykdomsmodifiserende behandling ved RRMS. Denne reduksjonen er beregnet til 3.5 millioner NOK det første året, gradvis økende opp til 26.3 millioner NOK det femte året. Akkumulert for femårsperioden er besparelsen estimert til 60.1 millioner NOK.

Det er ikke gjort sensitivitetsanalyser av effekten til varierende kostnader (av f.eks. legemiddelpriser) og/eller ulike pasientdistribusjoner.

4.3 Kritisk vurdering av innsendt økonomisk analyse

Legemiddelverkets vurdering av kostnadsminimeringsanalysen

Legemiddelfirma har sendt inn en kost-min som konkluderer med lik kostnadseffektivitet for Copaxone 20 mg daglig og Copaxone 40 mg TIW, gitt like store årlige legemiddel- og administrasjonskostnader. Copaxone 20 mg daglig er en anbefalt behandling ved RRMS, og Legemiddelverket er enig i at dette er en adekvat komparator for Copaxone 40 mg TIW.

Legemiddelverket godtar valg av metode, gitt at de to doseringene er sammenlignbare når det gjelder effekt og bivirkningsprofil. Imidlertid har bruk av kost-min som analysemetode en svakhet i denne aktuelle vurderingen. Dette er knyttet til at det ikke er gjennomført en kostnadseffektivitetsvurdering av Copaxone 20 mg daglig i Norge. Dette innebærer at en eventuell fremtidig vurdering av kostnadseffektiviteten til Copaxone 20 mg daglig også vil påvirke vurderingen av kostnadseffektiviteten til Copaxone 40 mg TIW. I en situasjon der Copaxone 20 mg daglig ikke lenger ansees som kostnadseffektivt, vil ikke de innsendte analysene lenger kunne brukes til å dokumentere Copaxone 40 mg TIW sin kostnadseffektivitet.

Legemiddelverkets vurdering av budsjettmessige konsekvenser

Legemiddelverket er enig i valg av inkluderte legemidler i budsjettanalysene ettersom de gjenspeiler den anbefalte første- og andrelinjebehandlingen ved RRMS fra de nasjonale retningslinjene. Legemiddelverket finner det også trolig at Copaxone 40 mg TIW i liten grad vil påvirke bruken av legemidlene i andrelinjebehandlingen, og støtter derfor at disse legemidlene har det samme pasientgrunnlaget i begge scenarioene.

Legemiddelverket støtter imidlertid ikke analysens forutsetninger fullt ut. Dette gjelder blant annet antagelsen om at Copaxone 40 mg TIW vil overta et betydelig antall pasienter fra Aubagio og Tecfidera. Disse to legemidlene er i tablettform, en administrasjonsform som anses som mer brukervennlig enn injeksjoner. Legemiddelverket finner det derfor lite trolig at det vil foregå en markant vridning av pasienter fra legemidler i tablettform og over til injeksjonspreparater. Dette synspunktet støttes også av tall fra Reseptregisteret som viser at Aubagio og Tecfidera (som eneste to legemiddel i tablettform i førstelinjebehandlingen) på kort tid har overtatt en markant del av markedet.

Aubagio og Tecfidera er de to legemidlene i førstelinjebehandlingen med høyest legemiddelpris, og den estimerte budsjettbesparelsen i legemiddelfirmaets analyser er i stor grad knyttet til antagelsen om redusert bruk av disse to legemidlene. Siden Legemiddelverket ikke støtter denne antagelsen, mener vi den estimerte budsjetteffekten (i form av besparelse) er overdrevet i den innsendte analysen.

Videre er en del av den estimerte budsjetteffekten knyttet til at det totale antallet pasienter er ulikt i de to scenarioene. Legemiddelverket kan ikke se hvilket rasjonale som skulle ligge til grunn for færre pasienter i en markedssituasjon med Copaxone 40 mg TIW. Det ulike pasientantallet

medfører i seg selv en akkumulert budsjettforskjell på minst 8,4 mill NOK i løpet av femårsperioden. En slik kostnadsbesparelse på grunn av ulikt antall pasienter totalt sett, mener Legemiddelverket det er feil å inkludere i analysene.

Med bakgrunn i dette finner Legemiddelverket at det er svært usikkert hvorvidt Copaxone 40 mg TIW vil medføre budsjettbesparelser dersom denne doseringen blir et anbefalt behandlingsalternativ. Legemiddelverket finner det snarere mest trolig at Copaxone 40 mg TIW vil ha liten påvirkning på det totale budsjettet for behandling av RRMS i Norge. Dette begrunnes med at vi finner det sannsynlig at hovedvekten av brukerne av Copaxone 40 mg TIW vil komme fra gruppen som bruker/vil bruke Copaxone 20 daglig.

Det må imidlertid tas høyde for at Copaxone 40 mg TIW kan medføre en merutgift. Legemiddelverkets vurdering er imidlertid at en slik merutgift høyst trolig ikke vil bli særlig stor, og at det er lite trolig at den vil komme opp mot 10 mill NOK.

4.4 Oppsummering

Legemiddelverket finner det trolig, basert på innsendt dokumentasjon, at de to doseringene har tilsvarende kostnadseffektivitet, gitt at den årlige legemiddelkostnaden er like stor for de to alternativene. En eventuell anbefaling om finansiering for Copaxone 40 mg TIW bør betinges i at de årlige legemiddelkostnadene for Copaxone 40 mg TIW og Copaxone 20 mg daglig også holdes like i fremtiden.

Glatiramer acetat 20 mg er per i dag inkludert i den årlige LIS anbudsprosess. Dersom glatiramer acetat tas i bruk, blir det naturlig at den inkluderes i den årlige LIS anbud for MS legemidler og at bruken begrunnes på samme måte som Copaxone 20 mg (LIS anbefalingene), og i tråd med LIS utlysningskriteriene. Dette i påvente av Kunnskapscenterets fullstendig metodevurdering for MS legemidler.

Statens legemiddelverk, 28-09-2015

Kristin Svanqvist (e.f.)
fung.avdelingsdirektør

VEDLEGG 1 KORT OM KOSTNADSMINIMERINGS ANALYSER

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

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

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

REFERANSER

1. Sadovnick A, Eisen K, Ebers GC, Paty DW. Cause of death in patients attending multiple sclerosis clinics. *Neurology*. 1991;41(8):1193-.
2. Ragonese P, Aridon P, Salemi G, D'amelio M, Savettieri G. Mortality in multiple sclerosis: a review. *European journal of neurology*. 2008;15(2):123-7.
3. Nasjonale faglige retningslinjer for diagnostikk, attack- og sykdomsmodifiserende behandling av multipel sklerose. 2011; Available from: <http://helsedirektoratet.no/publikasjoner/nasjonale-faglige-retningslinjer-for-diagnostikk-attakk--og-sykdomsmodifiserende-behandling-av-multipel-sklerose/Publikasjoner/nfr-diagnostikk-attakk-og-sykdomsmodifiserende-behandling-av-multipel-sklerose.pdf>.
4. LIS-MS avtaler2015. 2014; Available from: <http://www.lisnorway.no/lisnorway/vedlegg/LIS-MS-anbefalinger--2015.doc>.
5. Copaxone SPC. Available from: http://www.legemiddelverket.no/_layouts/Preparatomtaler/Spc/03-2205.pdf?id=01092014141014.
6. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E, Kita M, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2012;367(12):1087-97.
7. Comi G, Filippi M, Wolinsky JS. 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):290-7. Epub 2001/03/23.
8. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP, 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):1268-76. Epub 1995/07/01.
9. Bornstein MB, Miller A, Slagle S, Weitzman M, Crystal H, Drexler E, et al. A pilot trial of Cop 1 in exacerbating-remitting multiple sclerosis. *The New England journal of medicine*. 1987;317(7):408-14. Epub 1987/08/13.