

Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste

Okrelizumab til behandling av
primær progressiv multippel
sklerose

Vurdering av innsendt
dokumentasjon

09-05-2018

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 hos søkeren eller på egen hånd søke etter oppdatert informasjon og foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet.

Legemiddelverket vurderer alvorlighet, relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. Legemiddelverket vurderer ikke den nytte risiko balanse som allerede er utredet under markedsførings-tillatelseprosedyren. Informasjon om dette kan finnes hos EMA.

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

Formål

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Ocrevus (okrelizumab). Legemiddelverket har vurdert klinisk effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ved bruk av Ocrevus i henhold til bestilling «ID2016_100: Ocrelizumab - Indikasjon II - Behandling av primær progressiv multippel sklerose» og godkjent preparatomtale.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av produsenten.

Bakgrunn

Ocrevus er et legemiddel til behandling av tidlig primær progressiv multippel sklerose (PPMS). Den generelle kliniske effekten ved behandling av PPMS er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Om lag 11 000 personer lever med påvist MS i Norge i dag, og mellom 300 og 400 personer får MS i Norge per år. PPMS omfatter om lag 10-20 % av MS-populasjonen, noe som tilsvarer at mellom 1100 og 2200 personer har PPMS i Norge, og videre at om lag 30-80 nye PPMS-pasienter tilkommer årlig. Det er anslått at omlag 900-1000 pasienter totalt vil kunne være aktuelle for behandling med Ocrevus, når det tas hensyn til den godkjente indikasjonen. Legemiddelverkets vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Roche Norge AS (Roche). Ocrevus er sammenlignet med symptomlindrende støttebehandling (best supportive care, BSC) (med ev. tillegg av annen støttebehandling i begge behandlingsgrupper) i en kostnad-per-QALY analyse (CUA).

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Dokumentasjonsgrunnlaget for effekt og sikkerhet er basert på en randomisert fase III-studie (ORATORIO), hvor pasientene ble behandlet med enten Ocrevus eller placebo (med ev. tillegg av annen symptomlindrende støttebehandling i begge studiearmene). Behandling med Ocrevus viste signifikant bedre effekt sammenliknet med placebo, dvs. en mindre andel av pasientene i Ocrevus-armen hadde vedvarende sykdomsprogresjon gjennom 12 uker sammenliknet med pasientene i placebo-armen (målt som forverring i uførhet etter EDSS-skalaen). Det har fram til nå ikke vært noen godkjent medikamentell behandling tilgjengelig mot PPMS, kun BSC. Det antas at BSC vil følge en lignende behandlingsstrategi som den observerte i ORATORIO-studien for placebo-gruppen.

Alvorlighet og helsetap

Legemiddelverket vurderer at PPMS er alvorlig.

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at PPMS for denne populasjonen behandlet med BSC har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 26 QALYs.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av okrelizumab står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir.

I analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig, med dagens legemiddelpriser (maks AUP uten mva) er merkostnad for Ocrevus, sammenliknet med BSC:

1 823 196 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

Roche har tilbudt en prisrabatt/LIS-pris for Ocrevus. Merkostnad for Ocrevus sammenliknet med BSC ved bruk av rabattert pris (uten mva) er:

■■■■■ NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).

Legemiddelverkets vurdering

Merkostnaden per vunnet kvalitetsjusterte leveår ligger sannsynligvis i øvre sjikt av det som kan anses som kostnadseffektiv behandling, gitt alvorlighetsgraden for aktuell pasientgruppe og usikkerheten i analysene.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk Ocrevus ved behandling av PPMS vil være mellom ca. 273 millioner og 325 millioner NOK per år i år fem (beregnet med maks AUP inkl. mva. og behandlingstkostnader inkludert). Dersom kun legemiddelkostnaden inkluderes i beregningene, er budsjettvirkningen av å innføre Ocrevus antatt å være mellom ca. 265 millioner og 315 millioner NOK i det femte budsjettåret (maks AUP inkl. mva.).

Budsjettvirkningen er anslått å være mellom ca. ■■■■■ og ■■■■■ NOK med dagens tilbudte LIS-pris inkl. mva. (behandlingstkostnader inkludert). Dersom kun legemiddelkostnaden (LIS-AUP inkl. mva) inkluderes i beregningene, er budsjettvirkningen av å innføre Ocrevus antatt å være mellom ca. ■■■■■ og ■■■■■ NOK. Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

3-SIDERS SAMMENDRAG

Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Ocrevus (okrelizumab). Legemiddelverket har vurdert klinisk effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ved bruk av okrelizumab i henhold til bestilling «ID2016_100: Ocrelizumab - Indikasjon II - Behandling av primær progressiv multippel sklerose» og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av produsenten. Okrelizumab er sammenlignet med symptomlindrende støttebehandling (BSC) i en kostnad-per-QALY analyse (CUA).

Pasientgrunnlag i Norge

Norge har en høy forekomst av multippel sklerose (MS). Cirka 11 000 personer lever per i dag med påvist MS i Norge, og ca. 300-400 nye personer får MS-diagnosen hvert år. PPMS omfatter om lag 10-20 % av MS-populasjonen, noe som tilsvarer at mellom 1100 og 2200 personer har PPMS i Norge, og videre at om lag 30-80 nye PPMS-pasienter tilkommer årlig. Det er anslått at omlag 900-1000 pasienter totalt vil kunne være aktuelle for behandling med okrelizumab, når det tas hensyn til den godkjente indikasjonen.

Alvorlighet og prognosetap

Legemiddelverket vurderer at PPMS er alvorlig.

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at PPMS for denne populasjonen behandlet med BSC har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 26 QALYs.

Behandling i norsk klinisk praksis

Det har fram til nå ikke vært noen godkjent medikamentell behandling tilgjengelig for pasienter med PPMS. I henhold til nasjonale retningslinjer bør pasienter med PPMS hvor det er klinisk eller MR-holdepunkt (kontrastladende lesjoner eller nye T2-lesjoner) for inflammatorisk sykdomsaktivitet vurderes for sykdomsmodulerende legemiddelbehandling (DMT). Rituksimab har vært brukt off-label til dette formålet ved enkelte behandlingssteder i Norge, men det er ikke etablert en felles praksis på dette området. Dagens standardbehandling er symptomlindrende støttebehandling (BSC), i form av livsstilsendringer, fysioterapi og diverse legemiddelbehandling.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Dokumentasjonsgrunnlaget for effekt og sikkerhet av okrelizumab er basert på en randomisert, parallell gruppe, dobbeltblindet, fase III-studie i pasienter med PPMS (ORATORIO). I studien ble totalt 732 pasienter inkludert og randomisert 2:1 til behandling med enten okrelizumab eller placebo. Behandling med okrelizumab viste signifikant bedre effekt sammenliknet med placebo, dvs. en mindre andel av pasientene i okrelizumab-armen (30,2 %) hadde vedvarende sykdomsprogresjon gjennom 12 uker sammenliknet med pasientene i placebo-armen (34,0 %), målt som forverring i uførhet etter EDSS-skalaen.

Det antas at BSC vil følge en lignende behandlingsstrategi som den observerte i ORATORIO-studien for placebo-gruppen. Data fra ORATORIO-studien inngår i den helseøkonomiske analysen.

Sikkerhet

De viktigste og hyppigst rapporterte bivirkningene rapportert i ORATORIO-studien var infusjonsrelaterte reaksjoner (IRR) og infeksjoner, med IRR som den vanligste bivirkningen hos pasienter som ble behandlet med okrelizumab (totalt 40,1 % av pasientene i okrelizumab-armen vs. 25,5 % i placebo-armen).

Infeksjoner forekom hos 72,2 % av pasientene som fikk okrelizumab, mot 69,9 % av pasientene som fikk placebo.

Modellen inkluderer bivirkninger av grad 3-5 som oppstod i ORATORIO-studien hos minst 2 % av pasientene. Modellen hensyntar fem bivirkninger på en gang og grunnet dette ble bare de mest vanlige bivirkningene inkludert.

Effekt og sikkerhet er tilstrekkelig dokumentert.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert innsendt analyse, og forutsetninger for denne. Forutsetningene Legemiddelverket har lagt til grunn er de samme som i base case analysen til produsent, bortsett fra endrede forutsetninger som vist i tabellen under.

Tabell 1: Endrede forutsetninger i hovedanalysen

Parameter	Legemiddelverkets analyse	Roche sin analyse
Gjennomsnittsalder for PPMS pasienter (baseline)	45 år	44 år
Stoppkriterium for behandling	EDSS stadium ≥ 9	EDSS stadium ≥ 7
Waning-effekt ved behandlingen (anslått av Roche)	Inkludert i hovedanalysen	Inkludert i scenarioanalyse
Indirekte kostnader (arbeid)	Ekskludert	Inkludert
Nyttevekter tilknyttet EDSS fra ORATORIO + Orme et al. [1]	Nyttevekter fra Orme et al. [1] brukes etter justering for forskjeller mellom studiene (se kap. 3.4.3) i EDSS-stadier der det mangler data fra ORATORIO (EDSS 0-1, 8-9)	Nyttevekter fra Orme et al. [1] brukes direkte (ujustert) i EDSS-stadier der det mangler data fra ORATORIO (EDSS 0-1, 8-9)
Fordelingen av pasienter med «upper limb dysfunction» tilknyttet EDSS stadier	Inkludert, men justert noe basert på innspill fra kliniske eksperter (gjelder EDSS 0-2 og EDSS 8-9)	Inkludert
Reduksjon i relativ risiko for fatigue med okrelizumab	10 %	17 %

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av okrelizumab står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir. Resultatene fra analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig (heretter hovedanalysen) er følgende:

Tabell 2: Resultater fra hovedanalysen

	Okrelizumab	BSC	Differanse
Totale kostnader (NOK)	12 916 206	11 819 312	1 096 894
Totale QALYs	3,34	2,74	0,60
Merkostnad per vunnet QALY (IKER)	1 823 196		

Merkostnad for okrelizumab sammenliknet med BSC ved å bruke legemiddelets maksimal AUP (uten mva) er:

1 823 196 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).

Roche har tilbudt en prisrabatt/LIS-pris for okrelizumab. Merkostnad for okrelizumab sammenliknet med BSC ved bruk av rabattert pris (uten mva.) er:

██████ NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).

Roche sin base case analyse avviker fra den Legemiddelverket mener er mest sannsynlig. Resultatene i denne analysen er gjengitt i tabellen under.

Tabell 3: Resultater fra firmaets analyse

	Okrelizumab	BSC	Differanse
Totale kostnader (NOK)	18 851 769	18 433 537	418 232
Totale QALYs	2,229	1,592	0,638
Merkostnad per vunnet QALY (IKER)	655 688		

Parametrene som har størst påvirkning på resultatet er:

- Stoppkriterium for behandling
- Waning-effekt ved behandlingen
- Nyttevekter tilknyttet EDSS fra ORATORIO + Orme et al. [1]

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk okrelizumab ved behandling av PPMS vil være mellom ca. 273 millioner og 325 millioner NOK per år i år fem (beregnet med maks AUP inkl. mva. og behandlingskostnader inkludert). Dersom kun legemiddelkostnaden inkluderes i beregningene, er budsjettvirkningen av å innføre okrelizumab antatt å være mellom ca. 265 millioner og 315 millioner NOK i det femte budsjettåret (maks AUP inkl. mva.). Budsjettvirkningen er anslått å være mellom ca. ██████ og ██████ NOK med dagens tilbudte LIS-pris inkl. mva. (behandlingskostnader inkludert). Dersom kun legemiddelkostnaden (LIS-AUP inkl. mva) inkluderes i

beregningene, er budsjettvirkningen av å innføre Ocrevus antatt å være mellom ca. [REDACTED] og [REDACTED] NOK. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Legemiddelverkets vurdering

Merkostnaden per vunnet kvalitetsjusterte leveår ligger sannsynligvis i øvre sjikt av det som kan anses som kostnadseffektiv behandling, gitt alvorlighetsgraden for aktuell pasientgruppe og usikkerheten i analysene.

INNHALDFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
3-SIDERS SAMMENDRAG	5
INNHALDFORTEGNELSE	9
LOGG	11
ORDLISTE	13
1 BAKGRUNN.....	14
1.1 PROBLEMSTILLING	14
1.2 PRIMÆR PROGRESSIV MULTIPPEL SKLEROSE (PPMS) [1, 2]	14
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP	15
1.4 BEHANDLING AV PRIMÆR PROGRESSIV MULTIPPEL SKLEROSE (PPMS)	16
1.4.1 <i>Behandling med okrelizumab (Ocrevus)</i>	16
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i>	17
1.4.3 <i>Komparator</i>	17
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	18
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	18
3 PICO.....	23
3.1 PASIENTPOPULASJON	23
3.2 INTERVENSJON	25
3.3 KOMPARATOR	27
3.4 UTFALLSMÅL	29
3.4.1 <i>Effekt</i>	29
3.4.2 <i>Bivirkninger</i>	32
3.4.3 <i>Helsenytte/helsetap</i>	35
4 ØKONOMISK ANALYSE	42
4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	42
4.1.1 <i>Analyseperspektiv</i>	46
4.1.2 <i>Kostnader (input data)</i>	46

4.2	RESULTATER.....	49
4.2.1	<i>Firmaets hovedanalyse</i>	49
4.2.2	<i>Legemiddelverkets analyse</i>	49
4.2.3	<i>Sensitivitets- og scenarioanalyser</i>	50
4.3	LEGEMIDDELVERKETS KONKLUSJON AV KOSTNADSEFFEKTIVITETSKRITERIET	50
5	BUDSJETTKONSEKVENSER.....	51
5.1	ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING	51
5.2	ESTIMAT AV KOSTNADSUTVIKLINGEN	52
5.3	BUDSJETTVERKNING	53
6	OPPSUMMERING OG KONKLUSJON.....	55
	REFERANSER.....	57
	APPENDIKS 1: ALVORLIGHETSBEREGNINGER	59
	APPENDIKS 2: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN	62
	VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT).....	66

LOGG

Bestilling:	ID-nr 2016_100: Ocrelizumab - Indikasjon II - Behandling av primær progressiv multippel sklerose
Forslagstiller:	Statens legemiddelverk
Legemiddelfirma:	Roche Norge AS
Preparat:	Ocrevus
Virkestoff:	Okrelizumab
Indikasjon:	Okrelizumab er indisert til behandling av voksne pasienter med tidlig primær progressiv multippel sklerose (PPMS) med hensyn til sykdomsvarighet og grad av funksjonssvikt, og bildediagnostiske funn som er karakteristiske for inflammatorisk aktivitet.
ATC-nr:	L04A A36
Prosess	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	04-11-2016
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	16-01-2017
Klinikere kontaktet for første gang	24-03-2017
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	19-03-2018
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	19-01-2018 26-01-2018 16-02-2018 19-02-2018 02-03-2018 05-03-2018 13-03-2018
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	05-01-2018 09-02-2018 22-02-2018 04-03-2018 05-03-2018 14-03-2018
Rapport ferdigstilt:	09-05-2018
Saksbehandlingstid:	478 dager hvorav 30 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma, samt 357 dager i påvente av endelig MT for legemidlet (forelå først 08.01.2018).
Saksutredere:	Elin Bjørnhaug Leung-Ming Yu Søren Toksvig Klitkou

Kliniske eksperter:	Stein Bjelland Elisabeth Gulowsen Celius Elisabeth Farbu Kjell Morten Myhr
Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.	

ORDLISTE

APT	Absolutt prognosetap
BSC	Symptomlindrende støttebehandling (best supportive care)
CDP	Bekreftet sykdomsprogresjon (confirmed disability progression)
DMT	Sykdomsmodifiserende behandling (disease modifying treatment)
DRG	Diagnoserelaterte grupper
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EMA	European Medicines Agency
9HPT	9-Hole Peg Test
IRR	Infusjonsrelaterte reaksjoner
LIS	Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler
MFIS	Modified Fatigue Impact Scale
MR	Magnetresonanstomografi
MS	Multipel sklerose
MT	Markedsføringstillatelse
OLE	Åpen forlengelsesfase av studien (open label extension)
PPMS	Primær progressiv multipel sklerose
PRMS	Progressiv relapserende multipel sklerose
RRMS	Relapserende-remitterende multipel sklerose
SPMS	Sekundær progressiv multipel sklerose
SSB	Statistisk sentralbyrå
ULF	Upper limb function (arm-/håndfunksjon)

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved behandling med okrelizumab (Ocrevus) til behandling av pasienter med primær progressiv multippel sklerose (PPMS), står i et rimelig forhold til den forventede effekten. Det har fram til nå ikke vært noen godkjent medikamentell behandling tilgjengelig for pasienter med PPMS, og i den helseøkonomiske analysen sammenlignes okrelizumab med symptomlindrende støttebehandling (best supportive care/BSC). Legemiddelverkets vurdering er basert på en helseøkonomisk analyse utført av Roche Norway AS (Roche). Legemiddelverket vil i sin vurdering i tillegg til kostnadseffektivitet, også vurdere sykdommens alvorlighet og relativ effekt av behandling med okrelizumab.

1.2 PRIMÆR PROGRESSIV MULTIPPEL SKLEROSE (PPMS) [2, 3]

Multipel sklerose (MS) er en kronisk, immunmediert neurologisk sykdom som kjennetegnes av demyelinisering og aksonal degenerasjon i sentralnervesystemet. Sykdommen viser seg ved en rekke ulike neurologiske symptomer og funn som varierer over tid og gir ulik grad av invaliditet.

Årsaken til sykdommen er ukjent, men en antar at den utvikles som en uvanlig respons på en eller flere miljøfaktorer hos arvelig disponerte personer. Det er holdepunkter for at tobakksrøyking øker risikoen for å få MS. Man antar også at D-vitaminmangel og infeksjon med Epstein-Barr-virus har betydning. Sykdommen debuterer vanligvis omkring 30 års alder, og sees hyppigere hos kvinner enn hos menn (i forholdet 2,3:1).

Det er to hovedforløp for sykdommen. Det ene starter med relativt akutte forverringsepisoder (attakker) som går helt eller delvis tilbake i løpet av 4-8 uker, og kalles relapserende-remitterende MS (RRMS).

Disse utgjør ca. 80-90 % av pasientene med MS. Omtrent halvparten vil imidlertid etter gjennomsnittlig 15-20 år utvikle et sekundært, kronisk progressivt forløp, med en gradvis forverring med økende funksjonstap uten klart definerte attakker. Dette kalles sekundær progressiv MS (SPMS).

Det andre hovedforløpet gjelder for en mindre gruppe MS-pasienter (ca. 10-20 %) som har såkalt primær, kronisk progressiv MS (PPMS), hvor symptomene helt fra begynnelsen av gradvis (over minst 12 måneder) øker i antall og intensitet, uten attakker. En mindre andel pasienter med PPMS kan oppleve angrep og/eller pågående sykdomsaktivitet som kan påvises ved MR-undersøkelse.

De vanligste symptomene ved MS er synsforstyrrelser, problemer med motorikk, blære- og seksualfunksjonsforstyrrelser, smerter og andre sensibilitetsforstyrrelser. Sykdommen gir ofte en uttalt utmattelse (fatigue) og ca. halvparten av pasientene får kognitive vansker.

Norge har en høy forekomst av MS. Prevalens av MS i Norge er estimert å være cirka 200 tilfeller per 100.000 innbyggere. Dette tilsvarer at ca. 11 000 personer lever med MS i Norge i dag. Man regner med at mellom seks og åtte personer per 100.000 innbyggere årlig får sykdommen. Det vil si at mellom 300 og

400 personer per år får MS i Norge [4, 5]. Ettersom PPMS utgjør anslagsvis 10-20 % av MS-populasjonen, tilsvarer dette at ca. 30 – 80 nye personer får PPMS i Norge årlig.

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

MS er en kronisk alvorlig sykdom der pasientene kan få en funksjonssvikt som påvirker dem i svært stor grad. Ingen legemidler kan kurere sykdommen. En norsk oppfølgingsstudie viste at etter 15 år med sykdommen er sannsynligheten for å greie seg uten rullestol (EDSS¹ < 7,0) ca. 75 % og å kunne gå uten hjelpemidler (EDSS < 6,0) ca. 60 % [6].

Motoriske symptomer og høy alder ved sykdomsstart er indikatorer på en dårligere prognose for pasientene, og kjennetegner sykdomsforløpet ved PPMS, mens pasienter med et attackpreget sykdomsforløp og langt intervall mellom første attack og det neste (> 3 år) har gunstigere prognose [6, 7].

Standardiserte mortalitetsrater for pasienter med MS er høyere enn for den friske befolkningen og MS-pasienter har ca. 8-10 år reduserte leveutsikter [7-10]. Median overlevelse for MS-populasjonen er i en norsk oppfølgingsstudie rapportert til 35 år etter debut av sykdommen [7] og ca. 40 år i en annen norsk studie [8]. I en nyere studie fra Hordaland er det vist en forskjell i overlevelse mellom RRMS- og PPMS-pasienter på ca. 6 år [10].

Legemiddelverket mener at okrelizumab vil brukes til behandling av primær progressiv multippel sklerose (PPMS), som anses som alvorlig.

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Da kan det være nyttig å benytte en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgraden for pasienter med PPMS. Legemiddelverket har gjort tentative beregninger av alvorlighetsgrad. Disse finnes i Appendiks 1: Alvorlighetsberegninger.

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap (APT) på ca. 26 QALYs for PPMS.

¹ EDSS-skår: et mål på pasientens grad av uførhet i forbindelse med MS. EDSS måler grad av uførhet i 8 funksjonelle systemer, og resulterer i en skår fra 0 (ingen uførhet) til 10 (død som følge av MS).

1.4 BEHANDLING AV PRIMÆR PROGRESSIV MULTIPPEL SKLEROSE (PPMS)

1.4.1 Behandling med okrelizumab (Ocrevus)

Under gjengis et kort utdrag for de respektive punktene. For utfyllende informasjon om okrelizumab henvises det til preparatomtalen for Ocrevus [11].

- **Indikasjon**
Okrelizumab er indisert til behandling av voksne pasienter med tidlig primær progressiv multipel sklerose (PPMS) med hensyn til sykdomsvarighet og grad av funksjonssvikt, og bildediagnostiske funn som er karakteristiske for inflammatorisk aktivitet. Dette er den ene av to indikasjoner som det er gitt markedsføringstillatelse for i Norge hva gjelder okrelizumab. Den andre gjelder for voksne pasienter med relapserende former for MS (RMS) med aktiv sykdom definert ved kliniske eller bildediagnostiske funn, og omtales i en separat metodevurdering.
- **Virkningsmekanisme**
Okrelizumab er et rekombinant humanisert monoklonalt antistoff som selektivt binder CD20-uttrykkende B-celler. CD20 er et antigen på celleoverflaten som finnes på pre-B-celler, modne og hukommelses-B-celler, men som ikke uttrykkes på lymfoide stamceller og plasmaceller. Hvilke nøyaktige mekanismer okrelizumab bruker for å utøve sin terapeutiske effekt ved MS er ikke fullstendig klarlagt, men antas å involvere immunmodulering gjennom å redusere antallet og funksjonen av CD20-uttrykkende B-celler. Etter binding til celleoverflaten, reduserer okrelizumab selektivt CD20-uttrykkende B-celler via antistoffavhengig cellulær fagocytose (ADCP), antistoffavhengig cellulær cytotoxicitet (ADCC), komplementavhengig cytotoxicitet (CDC) og apoptose. Evnen til å rekonstruere B-celler og preeksisterende humoral immunitet bevares. Medfødt immunitet og totalantallet av T-celler blir heller ikke berørt.
- **Dosering**
Okrelizumab administreres intravenøst som infusjon. Før hver enkelt okrelizumab-infusjon må pasienten premedisineres med metylprednisolon (eller tilsvarende) og antihistamin for å redusere frekvens og alvorlighetsgrad av infusjonsrelaterte reaksjoner (IRR). I tillegg kan det vurderes å premedisinere med et antipyretikum (f.eks. paracetamol).

Den anbefalte initiale doseringen av okrelizumab er 600 mg, administrert i to separate intravenøse infusjoner á 300 mg, og gitt med et tidsintervall på 2 uker mellom hver av disse to dosene.

Videre dosering av okrelizumab er 600 mg administrert som én enkel intravenøs infusjon hver 6. måned. Den første dosen i den oppfølgende behandlingen skal administreres 6 måneder etter infusjon av den første initiale dosen. Det skal være et intervall på minimum 5 måneder mellom hver dose med okrelizumab. Det anbefales ingen dosereduksjon av okrelizumab, men

doseavbrudd og reduksjon i infusjonshastighet kan bli nødvendig ved IRR (dvs. øker den totale varigheten av infusjonen, men ikke totaldosen).

- **Bivirkninger**

De vanligste bivirkningene sett etter bruk av okrelizumab er infusjonsrelaterte reaksjoner (IRR) (f.eks. pruritus, utslett, urtikaria, erytem, rødme, hypotensjon, pyreksi, fatigue, hodepine, svimmelhet, irritasjon i halsen, orofaryngeal smerte, dyspné, faryngealt eller laryngealt ødem, kvalme og takykardi) og infeksjoner. IRR synes i hovedsak å være av mild til moderat karakter, men også alvorlige og livstruende IRR er rapportert. Forekomsten av IRR synes å avta ved gjentatt dosering. Det har også vært rapportert om alvorlige og/eller livstruende infeksjoner i tilknytning til bruken av okrelizumab.

Det er observert et økt antall maligniteter (inkl. brystkreft) i kliniske studier hos pasienter behandlet med okrelizumab sammenliknet med kontrollgrupper. Forekomsten var imidlertid som forventet i forhold til bakgrunnsraten i en MS-populasjon.

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Det finnes en «Nasjonal faglig retningslinje for diagnostikk, attack- og sykdomsmodulerende behandling av multipel sklerose» fra Helsedirektoratet, sist revidert i 2017 [12]. I henhold til denne retningslinjen bør pasienter med PPMS hvor det er klinisk eller MR-holdepunkt (kontrastladende lesjoner eller nye T2-lesjoner) for inflammatorisk sykdomsaktivitet vurderes for sykdomsmodulerende legemiddelbehandling (DMT). Rituksimab har vært brukt off-label til dette formålet ved enkelte behandlingssteder i Norge, da det inntil nylig ikke har vært godkjente legemidler til denne indikasjonen. Okrelizumab fikk norsk og europeisk MT den 08.01.2018 og er per i dag det eneste legemidlet som har godkjent indikasjon for denne pasientgruppen.

1.4.3 Komparator

Det er i dag ingen annen godkjent aktiv behandling mot PPMS. Det antas at okrelizumab ikke vil fortrenge noen eksisterende medikamentell behandling, men komme i tillegg til dagens symptomatiske behandlingsstrategi (i form av livsstilsendringer, fysioterapi og diverse legemiddelbehandling). Som nevnt i avsnittet over, bør DMT vurderes hos PPMS-pasienter med holdepunkter for inflammatorisk sykdomsaktivitet. Det er imidlertid ikke etablert en felles praksis på dette området og all behandling har vært off-label. Autolog stamcelletransplantasjon er en behandlingsmetode som regnes som utprøvende behandling fordi det per i dag ikke foreligger effekt- og sikkerhetsdokumentasjon om metoden [12]. Utprøvende behandling skal som en hovedregel tilbys gjennom kliniske forskningsstudier.

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at relevant komparator for denne metodevurderingen er symptomlindrende støttebehandling (BSC).

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Produsenten dokumenterer klinisk effekt av okrelizumab til behandling av PPMS gjennom effektdata fra den placebokontrollerte ORATORIO-studien (protokoll WA25046) [13]. Det er også denne studien som er brukt som grunnlag for markedsføringstillatelsen for okrelizumab til behandling av tidlig PPMS [14].

Etter innsendelse av opprinnelig dokumentasjon for hurtig metodevurdering den 16. januar 2017, fikk okrelizumab markedsføringstillatelse (MT) i Norge og EU 8. januar 2018, men med en snevrere indikasjon enn den opprinnelig søkte MT-indikasjonen. Den godkjente indikasjonen er til behandling av voksne pasienter med tidlig PPMS med hensyn til sykdomsvarighet og grad av funksjonssvikt, og bilde-diagnostiske funn som er karakteristiske for inflammatorisk aktivitet. Den 5. januar 2018 sendte Roche inn oppdatert dokumentasjon for hurtig metodevurdering. Den helseøkonomiske modellen ble oppdatert med nyttevekter fra ORATORIO-studien (for EDSS 2-7) og Roche inkluderte helsetap som følge av fatigue og redusert «*upper limb function*» (ULF). Effektdata fra ORATORIO er også oppdatert med om lag ytterligere tre måneders effektdata, se kapittel 3.1 for mer detaljert beskrivelse.

ORATORIO er en randomisert, dobbeltblindet, fase III-studie i pasienter med PPMS, og hvor okrelizumab sammenliknes mot placebo (med tillegg av ev. annen støttebehandling i begge behandlingsgrupper).

EMA har vurdert at okrelizumab gir en nytte som overstiger risikoen ved bruk hos pasienter med tidlig PPMS.

I metodevurderingen vurderes det om resultatene fra den internasjonale kliniske studien kan overføres til norsk klinisk praksis. Dette gjelder vurderinger av om studiepopulasjonen er representativ for aktuelle norske pasienter, og om valg av sammenlikningsalternativ i studien (komparator) og dosering vil gjenspeile norsk klinisk praksis.

Effektdata fra ORATORIO-studien inngår i den helseøkonomiske analysen.

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDETE STUDIER

Følgende studie ble identifisert og er relevant for metodevurderingen:

Tabell 4: Oversikt over ORATORIO-studien

Studie	ORATORIO; fase III, randomisert, parallell, dobbeltblindet, placebo-kontrollert studie (NCT01194570), Kilde Montalban et al. [13].
Populasjon	PPMS pasienter etter reviderte McDonald-kriterier i alderen 18-55 år, EDSS skår 3,0-6,5, Functional Systems Scale skår på minimum 2, tid siden sykdomsdebut mindre enn 15 år for pasienter med EDSS skår >5,0 eller mindre enn 10 år for pasienter med EDSS skår ≤5,0, og forhøyet IgG indeks eller minimum ett IgG oligoklonalt bånd oppdaget i cerebrospinalvæske. Ekskludert fra studien: pasienter med RRMS, SPMS eller PRMS.
Intervensjon	Intravenøs okrelizumab (600mg) hver 24 uke over minst 120 uker og inntil et predefinert antall tilfeller med bekreftet sykdomsprogresjon
Sammenlikning/ kontrollarmen	Placebo hver 24 uke over minst 120 uker og inntil et predefinert antall tilfeller med bekreftet sykdomsprogresjon
Primære utfallsmål	Andelen (%) med sykdomsprogresjon bekreftet etter 12 uker målt i en levetidsanalyse (time-to-event), hvor sykdomsprogresjon var definert som en vedvarende økning i EDSS skår på ≥1,0 over minimum 12 uker hvis EDSS-skår ved baseline var ≤5,5 eller en økning i EDSS skår på ≥0,5 over minimum 12 uker hvis EDSS-skår ved baseline var >5,5 (12-ukers CDP/Confirmed Disability Progression).
Sekundære utfallsmål	-Andelen (%) med sykdomsprogresjon bekreftet etter 24 uker i en levetidsanalyse (time-to-event) (24-ukers CDP). -Endring i tidsmålt 25-fots gange fra baseline til uke 120. -Endring i totalt volum T ₂ -hyperintense hjernelesjoner fra baseline til uke 120. -Endring i hjernevolum fra uke 24 til uke 120. -Endring i helserelatert livskvalitet (SF-36 Physical Component Summary skår) fra baseline til uke 120. Evaluering av sikkerhet og tolerabilitet, herunder infusjonsrelaterte reaksjoner (IRR); infeksjoner.

EDSS: Kurtzke Expanded Disability Status Scale; SF-36: 36-item Short-Form Health Survey; RRMS: relapserende-remitterende multippel sklerose; SPMS: sekundær progressiv multippel sklerose; PRMS: progressiv relapserende multippel sklerose.

ORATORIO er en fase III, randomisert, parallell gruppe, dobbeltblindet, placebo-kontrollert studie som undersøker effekt og sikkerhet av okrelizumab i pasienter med PPMS. I studien ble totalt 732 pasienter inkludert og randomisert 2:1 til behandling med enten okrelizumab (600 mg) eller placebo.

Randomiseringen var stratifisert i henhold til geografisk region og alder, og ble gjennomført sentralisert ved hjelp av et uavhengig, interaktivt nettbasert respons system.

Okrelizumab (600 mg) ble administrert som to 300 mg intravenøse infusjoner, med 14 dager mellom hver infusjon. Dobbelblindet behandling ble gjentatt hver 24. uke (som to separate infusjoner á 300 mg, med 14-dagers mellomrom) i minst 120 uker (5 doser) eller inntil et predefinert antall tilfeller med bekreftet sykdomsprogresjon ble observert («event-driven»). Dette innebærer at de første inkluderte pasientene i studien fikk mer enn 5 dobbeltblindete doser med studielegemiddel. Doseringen i den dobbeltblindete delen av studien skiller seg noe fra doseringen som er godkjent i forbindelse med markedsførings-tillatelsen (dvs. kun den innledende dosen splittes i to 300 mg doser administrert med 14-dagers mellomrom, og de påfølgende dosene gis som enkeltstående intravenøse infusjoner på 600 mg hver 6. måned).

Forut for administrasjon av studielegemidlene (både okrelizumab og placebo) ble alle pasientene premedisinert med intravenøs metylprednisolon, og valgfri profylakse med analgetika eller antipyretika og antihistamin var også anbefalt forut for infusjon med studielegemidlene. I tillegg var det tillatt å justere infusjonshastigheten samt å benytte symptomatisk behandling under infusjonen for å håndtere infusjonsrelaterte reaksjoner.

Pasienter som fullførte den dobbeltblindete delen av studien fikk mulighet til fortsette i en åpen forlengelsesfase av studien (OLE), hvor alle pasienter får behandling med okrelizumab (også tidligere placebo-behandlede pasienter). Pasienter som av en eller annen grunn ikke gikk videre i den åpne forlengelsesfasen av studien, ble inkludert i en sikkerhetsoppfølging. Den åpne forlengelsesfasen av studien pågår fortsatt.

Tabell 5: Oversikt over studiedesign og doseringsregimer i ORATORIO-studien

Randomization Group	Blinded Treatment Period										Open-Label Extension Phase		Safety Follow-Up Period		
	5 Treatment Cycle (120 Week) Minimum ^{1,2,3,4,8}										Variable ^{1,3,5,6,8}		Variable ⁷		
	1 st Cycle (Weeks 0-24)		2 nd Cycle (Weeks 24-48)		3 rd Cycle (Weeks 48-72)		4 th Cycle (Weeks 72-96)		5 th Cycle (Weeks 96-120)		Additional Treatment Cycles ^{2,4} (Every 24 weeks)		Open-Label Treatment Cycle 1 ^{6,8}	Open-Label Treatment Cycles 2,3...N ^{6,8} (Every 24 weeks)	
	Day 1 Infusion	Day 15 Infusion	Week 24 Infusion	Week 26 Infusion	Week 48 Infusion	Week 50 Infusion	Week 72 Infusion	Week 74 Infusion	Week 96 Infusion	Week 98 Infusion	Week 120+ (Day 1) Infusion	Week 120+ (Day 15) infusion	Open-Label (Day 1) Infusion	Open-Label (Day 15) Infusion	Open-Label (Day 1) Infusion

- Each treatment cycle has a duration of 24 weeks.
- The Blinded Treatment Period consists of a 120-week minimum period. Patients enrolled early in the study will undergo up to an estimated 2-3 additional treatment cycles, depending on the duration of enrollment and the total number of disability progression events.
- After the first infusion, an evaluation will be performed before each subsequent infusion to ensure that the patient remains eligible for retreatment (see Safety Plan section).
- Trial patients entering the study early will undergo more than 5 treatment cycles. When applicable, subsequent dosing cycles will consist of the same dosing regimen at 24-week intervals as cycles 2-5.
- The OLE phase for eligible patients begins after the primary database lock at the completion of the Blinded Treatment. The OLE phase can terminate at any moment or cycle (please refer to Section 3.1.4).
- During the OLE phase, all patients will receive dual infusion of ocrelizumab 300 mg × 2 for the first cycle. For the subsequent cycles, patients will continue open-label treatment with a single infusion of 600 mg ocrelizumab i.v. every 24 weeks. For patients randomized to the ocrelizumab group, the first infusion of ocrelizumab in the OLE phase should respect a minimum of 20 weeks from last infusion in the Blinded Treatment Period. For patients randomized to the placebo group, the first infusion of ocrelizumab in the OLE phase can occur once a patient meets the retreatment criteria (see Section 4.4) at a scheduled visit following communication with the Sponsor.
- The Safety Follow-Up Period starts after the last 24-week treatment cycle has been completed (either during the Blinded Treatment Period or the OLE phase). Patients who withdraw from treatment will also enter the Safety Follow-Up Period. At a minimum, the Safety Follow-Up Period will last through 48 weeks following the last infusion.
- A dose of 100 mg of methylprednisolone i.v. and oral or i.v. antihistamine, such as i.v. diphenhydramine 50 mg; or equivalent dose of alternative, will be administered prior to ocrelizumab or placebo infusions. In patients where methylprednisolone is contraindicated, equivalent doses of other i.v. steroids (e.g., dexamethasone) should be used as premedication.

Pågående studier

Den åpne forlengelsesfasen av ORATORIO-studien er så langt ikke meldt avsluttet og pågår fortsatt med tanke på innsamling av langtidsdata (effekt og sikkerhet).

Roche har utført et systematisk litteratursøk for å kartlegge aktive terapier for PPMS. Fra dette søket ble ingen preparater med indikert effekt for PPMS funnet, utover okrelizumab. Tabellen under viser pågående studier rapportert av WHOs rapporteringssystem for kliniske studier [15] med okrelizumab til pasienter med MS/PPMS.

Tabell 6: Pågående studier av okrelizumab i PPMS, dato: 11.12.2017

ID	Fase	N	Dato	Land	Tittel
NCT03344094	IV	30	13/10/2017	USA	Mechanism of Action of Ocrelizumab in Multiple Sclerosis
NCT03138525	IV	130	01/05/2017	USA	Immune Profiling During Ocrelizumab Treatment in Multiple Sclerosis
NCT02807285	IV	-	16/06/2016	USA, multisenter	Expanded Access Program for Ocrelizumab in Participants With Primary Progressive Multiple Sclerosis
NCT02688985	III	104	18/02/2016	Internasjonal	Study to Explore the Mechanism of Action of Ocrelizumab and B-Cell Biology in Participants With Relapsing Multiple Sclerosis (RMS) or Primary Progressive Multiple Sclerosis (PPMS)
NCT01194570	III	732	28/08/2010	Internasjonal	A Study of Ocrelizumab in Participants With Primary Progressive Multiple Sclerosis

Pågående studier med andre virkestoff

Av andre studier som er av mulig interesse for fremtidig klinisk praksis for PPMS, ble det funnet tre fase III/IV studier via WHOs rapporteringssystem. Av særlig interesse er den store fase III studien som sammenligner masitinib 4,5 mg/kg/dag med placebo, med forventet ferdigstilling i 2019, se tabellen under.

Tabell 7. Pågående fase III og IV studier for PPMS, dato 11.12.2017

Main ID	Fase	N	Dato	Land	Public Title
NCT02208050	IV	66	19/05/2014	Irland	A Double Blind, Randomized, Placebo Controlled, Crossover Study of the Effectiveness of Oral Fampridine in Improving Upper Limb Function in Progressive Multiple Sclerosis
NCT01917019	III	101	02/08/2013	Japan	A Safety and Efficacy Study of Oral Prolonged-Release Fampridine (BIIB041) in Japanese Participants With Multiple Sclerosis
NCT01433497	II / III	450	12/09/2011	Internasjonal	A Phase 3 Study to Compare Efficacy and Safety of Masitinib to Placebo in the Treatment of Patients With Primary Progressive or Relapse-free Secondary Progressive Multiple Sclerosis

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

Den innsendte kliniske dokumentasjonen er avgrenset til en subpopulasjon med tidlig PPMS. En nærmere beskrivelse av pasientene med tidlig PPMS følger i kapittel 3.1. For den gjeldende subpopulasjonen, vurderer Legemiddelverket at den innsendte dokumentasjonen er av tilstrekkelig god kvalitet for å beskrive klinisk effekt og sikkerhet. Studielengden var imidlertid kort (median oppfølgingstid ca. 3 år), sett

i forhold til det kroniske og progredierende sykdomsløpet til PPMS (for utfyllende informasjon se kap. 3.1). Resultater fra fase IV-studier vil derfor være av stor interesse med hensyn på sikkerhet og langtidseffekt.

Når det gjelder administrering og dosering av okrelizumab i forbindelse med studien, avviker dette fra det som er beskrevet i preparatomtalen. Det vurderes imidlertid slik at dette ikke vil få noen avgjørende betydning for effekt og sikkerhet til okrelizumab.

Legemiddelverket vurderer at innsendt klinisk dokumentasjon er tilstrekkelig for metodevurderingen. Langtids effekt- og sikkerhetsdata er imidlertid usikre og må tolkes varsomt.

3 PICO²

3.1 PASIENTPOPULASJON

Norsk klinisk praksis

Indikasjonen til okrelizumab er til behandling av voksne pasienter med tidlig PPMS med hensyn til sykdomsvarighet og grad av funksjonssvikt, og bildediagnostiske funn som er karakteristiske for inflammatorisk aktivitet. En relativt stor andel av dagens PPMS populasjon vil sannsynligvis ha framskreden sykdom (dvs. betydelig funksjonssvikt uten tegn til inflammatorisk sykdomsaktivitet) og vil derfor ikke være egnet for oppstart av behandling med okrelizumab. Det er imidlertid knyttet stor usikkerhet til hvor stor andel av den totale PPMS-populasjonen som er egnet for behandling med okrelizumab.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Pasientpopulasjonen i ORATORIO-studien bestod av pasienter fra 217 studiesentre.

Baseline demografiske og sykdomskarakteristika vurderes å være balansert mellom de to behandlingsarmene i studien. Pasientkarakteristika gjengis i tabellen under.

Tabell 8: Pasientkarakteristika ORATORIO, Kilde: Roche og Montalban et al. [13].

Pasientkarakteristika	Ocrevus 600mg (n=488)	Placebo (n=244)
Gjennomsnittlig alder (intervall), år	44.7 (20–56)	44.4 (18–56)
Aldersgruppe, n (%)		
≤ 45 år	230 (47.1%)	118 (48.4%)
> 45 år	258 (52.9%)	126 (51.6%)
Menn, n (%)	251 (51.4%)	120 (49.2%)
År siden sykdomsdebut, gjennomsnitt (standard avvik)	6.7 (4.0)	6.1 (3.6)
Andel (%) uten tidligere bruk av sykdomsmodifiserende terapier	433 (88.7)	214 (87.7)
EDSS skår, gjennomsnitt (standardavvik)	4.7 (1.2)	4.7 (1.2)
År siden PPMS diagnose, gjennomsnitt (standard avvik)	2.9 (3.2)	2.8 (3.3)
Antall Gd-enhancing T1 lesjoner, gjennomsnitt (standard avvik)	1.21 (5.14)	0.6 (1.55)
Antall T2 lesjoner, gjennomsnitt (standard avvik)	48.7 (38.2)	48.2 (39.3)
Gjennomsnitt normalisert hjernevolum, cm ³ (standard avvik)	1462.9 (84.0)	1469.9 (88.7)

Av de totalt 732 pasientene som ble inkludert og randomisert i studien (488 til okrelizumab og 244 til placebo), var 402 pasienter (82 %) i okrelizumab-armen og 174 pasienter (71 %) i placebo-armen behandlet i 120 uker ved tidspunktet for det predefinerte antallet tilfeller med bekreftet sykdomsprogresjon (primært effektmål) (cut-off dato 24.07.2015 for den dobbeltblindete delen av studien).

Totalt 549 pasienter (387/488 [79 %] pasienter i okrelizumab-armen og 162/244 pasienter [66 %] i placebo-armen) fikk fortsatt blindet behandling i studien ved dette tidspunktet, og median

² Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

behandlingstid var da 2,9 år i okrelizumab-armen og 2,8 år i placebo-armen.

Etter dette cut-off tidspunktet fortsatte pasientene med blindet studiebehandling fram til tidspunktet for avblinding av studiesentrene (12.10.2015). Dette har resultert i ytterligere ca. 3 måneders dobbeltblindet behandling. Pasientene fikk etter dette mulighet til å gå inn i den åpne forlengelsesfasen av studien (OLE), hvor alle pasientene fikk behandling med okrelizumab. Overgangen til OLE har skjedd gradvis for de enkelte pasienter og har resultert i ytterligere ca. 3 måneders kontrollert pasientoppfølging (fra 12.10.2015 til 20.01.2016). Den siste pasientoppfølgingen hvor alle pasientene fortsatt fikk blindet behandling (dvs. forut for 12.10.2015) var uke 144 i studien.

Dette har resultert i ytterligere 174 (+8,4 %) pasientår med eksponering under den dobbeltblindede delen av studien/oppfølgingen, og ytterligere 259 (+12,5 %) pasientår med klinisk oppfølging i den siste pasientoppfølgingsdelen av studien (dvs. fram til åpen behandling med okrelizumab ble igangsatt). Oppdatert dokumentasjon med data fra denne tilleggsoppfølgingen har blitt ettersendt av Roche.

Innsendt modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)

Pasientpopulasjonen i ORATORIO-studien er brukt i den helseøkonomiske analysen (se kap. 3.4.1 og kap. 4). Pasientpopulasjonen i modellen samsvarer i all hovedsak med den kliniske dokumentasjonen. Den innsendte modellen modellerer behandlingstid med oppfølging inntil 20 år som tidsperspektiv.

Legemiddelverkets vurdering

Inklusjons- og eksklusjonskriteriene i ORATORIO-studien medførte at pasientene som ble behandlet og fulgt opp i studien var relativt unge (gjennomsnittsalder 45 år, øvre aldersgrense for inklusjon i studien 55 år). Øvre grenseverdi for EDSS-skår var 6,5. Studien inkluderte dermed ikke pasienter avhengige av rullestol. Disse forholdene har resultert i at ingen pasienter med særlig framskreden sykdom ved inklusjonstidspunktet ble akseptert for studien. Dette er i tråd med okrelizumabs antatte virkningsmekanisme på inflammatorisk sykdomsaktivitet.

Etter innspill fra norske kliniske eksperter, vurderer Legemiddelverket at studiepopulasjonen i ORATORIO i stor grad gjenspeiler relevant norsk pasientpopulasjon, dvs. pasienter med tidlig PPMS og inflammatorisk sykdomsaktivitet, som er den gruppen man vil forvente vil bruke okrelizumab.

Alder i modellen er satt til 44 år, uten nærmere begrunnelse. Legemiddelverket mener at alderen i modellen bør følge gjennomsnittsalderen i studien som danner effektgrunnlaget, dvs. 45 år. Legemiddelverket finner den foreslåtte tidshorizonten på 20 år som rimelig, basert på relativt korte studiedata og tidligere utredninger.

Med utgangspunkt i den godkjente indikasjonordlyden, godtar Legemiddelverket innsendt dokumentasjon på pasientpopulasjonen som samsvarende til den som vil motta okrelizumab i norsk klinisk praksis, men velger å benytte 45 år som utgangspunkt i våre beregninger (se kap. 4).

3.2 INTERVENSJON

Norsk klinisk praksis

Det forventes at okrelizumab vil bli anvendt i henhold til godkjent preparatomtale mht. godkjent indikasjon og dosering.

Det er uavklart hvor lenge behandlingen vil fortsette. I de nasjonale retningslinjene [12] er det angitt at avslutning av sykdomsmodulerende behandling bør vurderes ved langvarig progressiv sykdom med betydelig funksjonssvikt over flere år uten tegn til inflammatorisk sykdomsaktivitet målt ved kliniske attakker eller tilkomst av fokale T1-kontrastladende eller T2-lesjoner påvist ved MR. Kliniske eksperter som Legemiddelverket har vært i kontakt med nevner at dette ofte er en vanskelig avgjørelse å ta, ettersom det mangler klare stoppkriterier for seponering av sykdomsmodifiserende behandling. F.eks. vil aktiv inflammasjon være svært sjeldent etter EDSS > 6,5. Samtidig er fortsatt armfunksjon viktig for pasientene, og ved EDSS 7,0 (rullestolavhengig) kan pasienten i prinsippet ha normal arm-/håndfunksjon som gjør at hun/han er rimelig selvhjulpent. Det er derfor viktig å forhindre sykdomsprogresjon som reduserer arm-funksjonen også om EDSS er > 7,0. Ytterligere er det viktig å bremse forverring av andre kroppsfunksjoner (f.eks. blære, tarm) og kognitive funksjoner. Dette kan tilsi at pasientene vil kunne bli stående på behandling med okrelizumab over flere år i norsk klinisk praksis.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Den innsendte kliniske dokumentasjonen samsvarer ikke med forventet norsk klinisk praksis, ettersom det er benyttet et annet doseringsintervall i studien (to separate infusjoner á 300 mg med 14-dagers mellomrom gjennom hele studien) enn det som er angitt i preparatomtalen (kun den innledende dosen splittes i to 300 mg doser administrert med 14-dagers mellomrom, og de påfølgende dosene gis som enkeltstående intravenøse infusjoner på 600 mg hver 6. måned).

Median behandlingstid ved cut-off dato for den dobbeltblindede delen av studien (24.07.2015) var 2,9 år i okrelizumab-armen og 2,8 år i placebo-armen, og i tilleggsklinisk dokumentasjon fra firma er det presentert data for ytterligere ca. 3 måneders dobbeltblindet behandling (fram til 12.10.2015). I klinisk praksis forventes det at behandling vil fortsette så lenge det er observert en klinisk fordel, eller at behandlingen stoppes på grunn av bivirkninger. I ORATORIO-studien var andelen pasienter som seponerte behandlingen som følge av bivirkninger (adverse events) 4,1 % i okrelizumab-armen og 3,3 % i placebo-armen.

Innsendt modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)

Modellen baseres hovedsakelig på individuelle pasientdata fra ORATORIO. Doseringen i modellen er i henhold til preparatomtalen. I modellen er det lagt inn et stoppkriterium, som avslutter behandlingen med okrelizumab når pasienter havner i helsetilstanden EDSS 7. Det er lagt inn mulighet for en waning-effekt (avtagende effekt av okrelizumab etter 3+ år på behandling), men dette er ikke inkludert i base case til Roche.

Legemiddelverkets vurdering

Doseringsintervallet for okrelizumab avviker mellom den innsendte kliniske dokumentasjonen og hva som forventes i norsk klinisk praksis. I modellen administreres okrelizumab 600 mg som én intravenøs infusjon (bortsett fra første dose som fordeles over to infusjoner á 300 mg med 14 dagers mellomrom), som er i

henhold til preparatomtalen og hva som er forventet i norsk klinisk praksis. Det vurderes imidlertid slik at dette ikke vil få noen avgjørende betydning for effekt og sikkerhet til okrelizumab.

Roche argumenter at okrelizumab-behandling vil avsluttes ved EDSS 7 og høyere. Dette begrunnes med referanser til britiske retningslinjer for RRMS fra 2009, der et av scenarioene som ble beskrevet som et mulig stoppkriterium var:

“The development of non-relapsing secondary progressive multiple sclerosis with loss of ability to ambulate (EDSS 7 or more)”.

Retningslinjene ble sist oppdatert i 2015 [16], og det siterte punktet over er ikke lenger å finne i retningslinjene. Roche referer også til denne utgaven av retningslinjene. Her nevnes tre scenarioer for stopp av behandling: 1) signifikante bivirkninger, 2) sykdomsutvikling til ikke-relapserende sekundær progressiv MS og 3) graviditet.

Legemiddelverket velger å endre Roche sin base case stopp-kriterium (EDSS 7) med følgende begrunnelser:

- Retningslinjene Roche henviser til gjelder ikke PPMS (som denne metodevurderingen handler om).
- EDSS 7 er tatt ut av gjeldende retningslinjer som forslag til mulig stopp av behandling.
- Retningslinjene er veiledende og det står eksplisitt at det ikke anbefales konkrete stopp-regler. Stopp av behandling må skje i samråd mellom pasient og kliniker.
- Roche modellerer eksplisitt arm-/håndfunksjon, hvor studieresultatene fra ORATORIO tilsier at en del pasienter selv etter nedsatt gangfunksjon vil kunne ha nytte av behandling med okrelizumab.

Legemiddelverket har valgt å sette stopp-regelen i modellen til helsetilstanden EDSS 9 (alle som havner i EDSS 9 vil avslutte behandling, dvs. omsatt til klinisk praksis at pasienter med EDSS 8-8,5 fortsatt mottar behandling). Dette er i tråd med uttalelser fra norske kliniske eksperter som sier at det ikke er naturlig å stoppe behandling basert på klassifiseringen EDSS 7. Avslutning av behandling bør skje etter en grundig klinisk vurdering og i samråd med pasienten. Videre antar Roche i modellen en effekt av okrelizumab på ULF og fatigue t.o.m. helsetilstanden EDSS 9. Det vil derfor være naturlig at behandling med okrelizumab fortsetter til dette stadiet. EDSS 9 er også stadiet der pasienten blir sengebunden i henhold til EDSS-definisjonen. Inntil dette stadiet er det derfor fremdeles ønskelig med mest mulig arm-/ håndfunksjon.

Det er usikkert hvordan waning i klinisk praksis vil utarte seg, siden det ikke finnes langtidsdata på effekt og sikkerhet for okrelizumab. Det vil ifølge norske kliniske eksperter antakeligvis være noe avtagende effekt over tid, men det er vanskelig å fastslå tid og omfang. I mangel av bedre estimater, velger Legemiddelverket Roche sitt estimat (deres scenarioanalyse) og tar inn waning i Legemiddelverkets hovedanalyse.

Legemiddelverket godtar effektdata fra innsendt dokumentasjon, men endrer hvor lenge behandlingen kan gis i modellen (til EDSS 9) og legger til antakelsen om avtagende effekt (waning) av okrelizumab fra år 4 (gradert prosentvis reduksjon fra 100 % til 80 %).

3.3 KOMPARATOR

Norsk klinisk praksis

Det er i dag ingen etablerte aktive behandlinger mot PPMS, kun symptomlindrende støttebehandling (BSC). Det antas at BSC vil følge en lignende behandlingsstrategi som den observerte i ORATORIO-studien for placebo-gruppen. I ORATORIO-studien var annen symptomlindrende støttebehandling tillatt benyttet i begge behandlingsgrupper, herunder også legemidlet Fampyra (fampridin), som ble benyttet i tilnærmet like stor grad i begge behandlingsgrupper (se Tabell 9). Legemiddelverket antar at det ikke har noen påvirkning på relativ effekt og ressursbruk dersom dette legemidlet blir benyttet samtidig med annen BSC.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

I ORATORIO-studien ble ikke symptomlindrende støttebehandling i form av livstilsråd eller fysioterapi beskrevet, men bruk av en rekke symptomdempende legemidler er omtalt.

Tabell 9: Symptomatisk behandling i ORATORIO-studien, Kilde: Roche

		Concomitant treatment*		Treatment ongoing**	
		Placebo (N=239)	Ocrevus (N=486)	Placebo (N=239)	Ocrevus (N=486)
A) Total number of patients with at least one treatment of treatment class (%)					
B) Total number of patients with most frequent treatment in the treatment class (%)					
Non-Steroidal anti-inflammatories	A)	92 (38.5)	203 (41.8)	19 (7.9)	54 (11.1)
Ibuprofen	B)	51 (21.3)	101 (20.8)	12 (5.0)	29 (6.0)
Analgesics:	A)	82 (34.3)	187 (38.5)	29 (12.1)	48 (9.9)
Paracetamol	B)	71 (29.7)	172 (35.4)	23 (9.6)	38 (7.8)
Corticosteroid:	A)	93 (38.9)	159 (32.7)		
Methylprednisolone	B)	60 (25.1)	77 (15.8)		
Muscle relaxants:	A)	74 (31.0)	168 (34.6)	49 (20.5)	124 (25.5)
Baclofen	B)	57 (23.8)	138 (28.4)	34 (14.2)	106 (21.8)
Vitamins and minerals:	A)	58 (24.3)	155 (31.9)	62 (25.9)	113 (23.3)
Colecalciferol	B)	21 (8.8)	55 (11.3)		
Vitamin D Nos (TO)	B)			32 (13.4)	41 (8.4)
Penicilins:	A)	59 (24.7)	125 (25.7)		
Amoxicillin	B)	40 (16.7)	78 (16.0)		
Miscellaneous neurological agents:	A)	59 (24.7)	103 (21.2)	14 (5.9)	42 (8.6)
Fampridine	B)	49 (20.5)	81 (16.7)		
Delfampridine (TO)	B)			8 (3.3)	18 (3.7)
Antispasmodics and anticholinergics:	A)	48 (20.1)	102 (21.0)	27 (11.3)	55 (11.3)
Oxybutynin	B)	11 (4.6)	31 (6.4)	8 (3.3)	23 (4.7)

*Concomitant treatment starting during the double-blind treatment period or safety -follow-up period.

**Treatment ongoing at first study drug administration

Innsendt modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)

Den innsendte helseøkonomiske modellen tar hensyn til ovennevnte symptomatiske behandling med legemidler.

Legemiddelverkets vurdering

Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med melder at det kan være aktuelt å tilby behandling med rituksimab for pasienter med PPMS. Det foreligger imidlertid ikke noen konsensus om rituksimab for denne pasientgruppen og behandlingen har ikke dokumentert effekt [17], utover en mulighet for at enkeltpasienter kan respondere positivt [12]. Legemiddelverket mener at symptomatisk behandling med de ovennevnte legemidlene vil gjelde også i norsk klinisk praksis. Råd om livsstilsendring samt fysioterapi vil kunne inngå, men det er ikke beskrevet noe omfang av slik behandling og det er heller ikke sikkert at slik behandling vil ha effekt. Grunnet et generelt samsvar i symptomatisk legemiddelbehandling mellom

de to behandlingsarmene, antar Legemiddelverket at slike råd om livsstilsendringer og fysioterapi vil omfatte begge behandlingsarmer i like stor grad og at den videre analysen derfor kan se bort i fra disse.

Legemiddelverket godtar den innsendte dokumentasjonen.

3.4 UTFALLSMÅL

3.4.1 Effekt

Innsendt klinisk dokumentasjon

Randomiseringen i ORATORIO-studien var i forholdet 2:1 for okrelizumab vs placebo og var stratifisert i henhold til geografisk region (USA/andre) og alder (≤ 45 år/ > 45 år). Effektestimater for primære-, sekundære- og eksplorative utfallsmål i ORATORIO-studien presenteres i tabellen under. ORATORIO-studien var designet med forhåndsdefinert hierarkisk testing av p-verdier for de sekundære utfallsmålene, og kun ved statistisk signifikans ved forutgående endepunkt ville neste endepunkt bli testet for statistisk signifikans. Studien nådde sitt primære endepunkt, hvor en signifikant mindre andel hadde vedvarende sykdomsprogresjon gjennom 12 uker ved tidspunktet 120 uker; 30,2 % i okrelizumab-armen sammenliknet med 34,0 % i placebo-armen (HR 0.76, KI 0.59–0.98, $p = 0,0321$).

Sykdomsprogresjon var i ORATORIO-studien definert som en vedvarende økning i EDSS skår på $\geq 1,0$ over minimum 12 uker hvis EDSS-skår ved baseline var $\leq 5,5$ eller en økning i EDSS skår på $\geq 0,5$ over minimum 12 uker hvis EDSS-skår ved baseline var $> 5,5$ (12-ukers CDP/Confirmed Disability Progression; primært endepunkt). For 24-ukers CDP (sekundært endepunkt) gjelder de samme EDSS-verdiene som over, men da vedvarende over en periode på minimum 24 uker.

Tabell 10: Effektestimater fra ORATORIO-studien, Kilde: Roche; Montalban et al. [13].

Endpoint at week 120	Ocrelizumab 600 mg (n = 488)	Placebo (n = 244)	Difference	p value
Primary Endpoint: 12-week CDP				
12-week CDP; Kaplan–Meier estimate for proportion of patients with events at 120 weeks	n = 487 0.30	n = 244 0.34	Hazard ratio (95% CI): 0.76 (0.59–0.98)	0.0321 (log-rank)
Secondary Endpoint: Disability				
24-week CDP; Kaplan–Meier estimate for proportion of patients with events at 120 weeks	n = 487 0.28	n = 244 0.33	Hazard ratio (95% CI): 0.75 (0.58–0.98)	0.0365 (log-rank)
T25-FW; adjusted geometric mean for change in T25-FW relative ratio to baseline at week 120	n = 397 1.389	n = 174 1.551	Ratio of adjusted geometric means (95% CI): 0.896 (0.79–1.01) % relative reduction (95% CI): 29.3 (–1.6–51.5)	0.0404 (ranked ANCOVA)

Secondary Endpoint: Brain MRI

T2 lesion volume; adjusted geometric mean (% change) for T2 lesion volume relative ratio to baseline at week 120	n = 400 0.966 (-3.37)	n = 183 1.074 (7.43)	Ratio of adjusted geometric means (95% CI): 0.9 (0.88–0.92)	0.0001 (ranked ANCOVA)
Brain volume; adjusted mean change from week 24 to week 120 (MMRM)	n = 325 -0.90	n = 150 -1.09	Difference in adjusted means (95% CI): 0.19 (0.03–0.35) % relative reduction (95% CI): 17.5 (3.2–29.3)	0.0206

Secondary Endpoint: SF-36 PCS

SF-36 PCS; mean change from baseline to week 96; adjusted mean	n = 292 -0.73	n = 128 -1.11	Difference in adjusted means (95% CI): 0.38 (-1.05, 1.80)	0.6034
--	------------------	------------------	--	--------

Exploratory Endpoints at 12 and 24 weeks

Exploratory Endpoint: Time to Confirmed Composite Disability Progression (EDSS or T25-FW or 9HPT) for at least 12 weeks	Hazard ratio (95% CI): 0.74 (0.61–0.89) OCR: n=287; Placebo: n=171		0.0014 (log-rank)
Exploratory Endpoint: Time to Confirmed Composite Disability Progression (EDSS or T25-FW or 9-Hole Peg Test) for at least 24 weeks	Hazard ratio (95% CI): 0.71 (0.58–0.87) OCR: n=287; Placebo: n=171		0.0008 (log-rank)

Note: 9HPT, 9-Hole Peg Test; ANCOVA, analysis of covariance; CDP, confirmed disability progression; CI, confidence interval; EDSS, Expanded Disability Status Scale; MMRM, mixed-effect model repeated measure; OCR, Ocrevus; SF-36 PCS, 36-item Short-Form Health Survey Physical Component Summary; T25-FW, timed 25-foot walk.

Innsendt modell

Utgangspunktet for framskrivning av helseutfall er ITT-populasjonen hentet fra ORATORIO-studien. Data cut-off er oppdatert vs. det som var rapportert i Montalban et al. [13], fra 24. juli 2015 til 12. oktober 2015, hvorefter pasientene gradvis ble avblindet og overført til åpen behandling med ocrelizumab (OLE) fram til og med 20. januar 2016. Den utvidete fasen var tilsvarende kontrollert og pasientene bidrar i det oppdaterte datamaterialet inntil de evt mottok åpen behandling med okrelizumab (definert på individnivå). Maksimal oppfølgingstid var med den utvidete kontrollerte fasen 228 uker, eller 4,4 år.

Tabell 11: Antall randomiserte person-år i den dobbeltblindete perioden sammenliknet med den utvidete kontrollerte perioden

	Okrelizumab	Placebo
Personår dobbeltblind fase til 12.oktober 2015	1416.4	659.8
Personår utvidet kontrollert fase til 20. januar 2016	1605.8	729.1

Utfallsmål i modellen

Estimater på de brukte estimatene i modellen fremkommer i tabellen under.

Tabell 12: Utfallsmål i den helseøkonomiske modellen

Endpoint at start of open label phase	Ocrelizumab 600 mg (n = 488)	Placebo (n = 244)	Hazard ratio from Cox model	p value
Primary Endpoint: 12-week CDP				
12-week CDP; Kaplan–Meier estimate for proportion of patients with events at 228 weeks	n = 487 0.36	n = 244 0.43	Hazard ratio (95% CI): 0.74 (0.58–0.95)	0.0151 (log-rank)
Secondary Endpoint: Disability				
24-week CDP; Kaplan–Meier estimate for proportion of patients with events at 228 weeks	n = 487 0.32	n = 244 0.40	Hazard ratio (95% CI): 0.70 (0.54–0.90)	0.0056 (log-rank)
Exploratory Endpoint: 9HPT				
12-week progression on 9HPT; Kaplan–Meier estimate for proportion of patients with events at 216 weeks	n = 487 0.17	n = 244 0.27	Hazard ratio (95% CI): 0.56 (0.41–0.78)	0.0004 (log-rank)
Exploratory Endpoint: MFIS				
Proportion fatigued MFIS \geq 38 (ref Flachenecker P, et al (2002))*				
Event MFIS \geq 38	n = 220/384 0.57	n = 134/195 0.69	Relative risk: 0.83	0.0188

*Fra 'Shift table'. Note: 9HPT, 9-Hole Peg Test; ANCOVA, analysis of covariance; CDP, confirmed disability progression; CI, confidence interval; EDSS, Expanded Disability Status Scale; MMRM, mixed-effect model repeated measure; OCR, Ocrevus; SF-36 PCS, 36-item Short-Form Health Survey Physical Component Summary; T25-FW, timed 25-foot walk.

Som base-case i modellen brukes 12-ukers sykdomsprogresjon (12-ukers CDP) mens et tilvalg i modellen er 24-ukers progresjon (24-ukers CDP). En ulempe med å overføre studiedefinisjonen av CDP til modellen er at det ikke er samsvar mellom disse for EDSS skår på $> 5,5$. I studiedefinisjonen var CDP definert som en (vedvarende) økning i EDSS skår på $\geq 0,5$ hvis EDSS-skår ved baseline var $> 5,5$, mens det i modellen benyttes heltall (økning på ≥ 1) også for pasientene med baseline EDSS skår $> 5,5$. En konsekvens av dette er at sykdomsforverring som framgår av modellen framstår som større enn det som vil kunne vises i klinisk praksis. Legemiddelverket vurderer at dette er en ulempe, men har ikke utredet nærmere hvilken eventuell betydning dette vil kunne ha på resultatet.

I PPMS-modellen er det innebygd at pasientene mister funksjon i øvre ekstremiteter (upper limb function, ULF) og at pasientene opplever tretthet (fatigue). Roche argumenterer med at ULF og fatigue ikke er tilfredsstillende fanget opp av EDSS-skalaen og inkluderer således målene 9-hole peg test (9HPT) og Modified Fatigue Impact Scale (MFIS) på hhv. ULF og fatigue. Begge var eksplorative utfall i ORATORIO-studien.

Roche undersøker antakelser om proporsjonale hazarder for utfallene 12-week CDP, Disability og 9HPT. For disse utfallsmålene vises plots av log(kumulativ hazard) mot tid hvor ingen av kurvene viser tegn på ikke-parallellitet. Plots for Schoenfeld residualer indikerer likeledes konstante effekter over tid. Disse funnene tyder på at antakelsen om proporsjonal hazard er rimelig for den observerte studieperioden.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket vurderer at det generelt er samsvar mellom innsendt klinisk dokumentasjon og fremskrivningene som gjøres på basis av denne i den helseøkonomiske modellen. For det eksplorative utfallet MFIS vurderer Legemiddelverket at den relative risiko for okrelizumab vs. placebo bør ta hensyn til forskjeller i fatigue målt ved baseline mellom de to behandlingene. Tilsvarende problemstilling for de andre utfallsmålene er ikke aktuelle siden disse måles som en endring over tid.

For MFIS gjelder følgende fordeling over tid. Etter Legemiddelverkets syn ignorerer antakelsen om en relativ risiko på 0,83 noen forskjeller ved baseline som potensielt kan ha ført til en overestimering i reduksjonen i fatigue ved okrelizumab i analysen til Roche.

Ved å ta høyde for forskjell ved baseline får Legemiddelverket en relativ risiko for okrelizumab på 0,90 (KI 0,82 – 0,99).

Tabell 13: MFIS over tid etter behandlingsarm. Relativ risiko kontrollert for forskjeller ved baseline

Tid	Okrelizumab		Placebo		Relative risk kontrollert for baseline	p-verdi
	MFIS < 38 n (%)	MFIS ≥ 38 n (%)	MFIS < 38 n (%)	MFIS ≥ 38 n (%)	Est (95% KI)	
Baseline	163 (38.4%)	262 (61.6%)	76 (35.3%)	139 (64.7%)	-	-
Uke 48	156 (44.1%)	198 (55.9%)	62 (35.6%)	112 (64.4%)	0.92 (0.84 - 1.01)	0.0785
Uke 120	123 (43.8%)	158 (56.2%)	39 (30.7%)	88 (69.3%)	0.90 (0.82 - 0.99)	0.0357

Legemiddelverket godtar måten de kliniske utfallsmålene anvendes i analysen, men endrer relativ risiko for MFIS fra 0,83 til 0,90 i favør av okrelizumab.

3.4.2 Bivirkninger

Innsendt klinisk dokumentasjon

Bivirkninger var et sekundært endepunkt i ORATORIO-studien.

De viktigste og hyppigst rapporterte bivirkningene var infusjonsrelaterte reaksjoner (IRR) og infeksjoner, med IRR som den vanligste bivirkningen hos pasienter som ble behandlet med okrelizumab.

Totalt hadde 40,1 % av pasientene i okrelizumab-armen slike bivirkninger, mens tilsvarende for placebo var 25,5 %. Forekomsten av IRR var høyest under første dose og infusjon (27,4 %) og ble redusert ved påfølgende doser til < 10 % ved dose 4. Størstedelen av IRR var lette til moderate (26,7 % og 11,9 % av pasienter behandlet med okrelizumab opplevde henholdsvis lette og moderate IRR, mens 1,4 % opplevde alvorlig IRR). Det oppstod ingen livstruende IRR.

Infeksjoner forekom hos 72,2 % av pasientene som fikk okrelizumab, mot 69,9 % av pasientene som fikk placebo. Alvorlige infeksjoner oppstod hos 6,2 % av pasientene som fikk okrelizumab, mot 6,7 % av pasientene som fikk placebo.

Andelen av luftveisinfeksjoner var høyere hos pasienter behandlet med okrelizumab sammenliknet med pasienter som fikk placebo; 48,8 % av pasientene som fikk okrelizumab og 42,7 % av pasientene som fikk placebo opplevde en øvre luftveisinfeksjon, mens 9,9 % av pasientene som fikk okrelizumab og 9,2 % av pasientene som fikk placebo opplevde en nedre luftveisinfeksjon. Luftveisinfeksjonene som ble rapportert hos pasienter behandlet med okrelizumab var primært lette til moderate.

Videre ble det sett en høyere andel pasienter med oral herpes i okrelizumab-armen sammenliknet med placebo-armen (2,7 % vs. 0,8 %).

I ORATORIO-studien ble det observert et økt antall maligniteter (inkludert brystkreft) hos pasienter behandlet med okrelizumab sammenliknet med placebo-gruppa (11 pasienter [2,3 %] vs. 2 pasienter [0,8 %]). Det er imidlertid ikke etablert noen sikker sammenheng mellom eksponering for okrelizumab og utviklingen av kreft, og forekomsten var som forventet i forhold til bakgrunnsraten i en MS-populasjon. Individuelle nytte/risiko-forhold bør imidlertid vurderes hos pasienter med kjente risikofaktorer for malignitet og hos pasienter som aktivt overvåkes for tilbakefall av malignitet. Pasienter med kjent aktiv malignitet bør ikke behandles med okrelizumab (kontraindisert) [11, 14].

Tabell 14: Sikkerhetsprofil ved okrelizumab vs. placebo, Kilde: Montalban et al [13]

Table 3. Adverse Events (Safety Population).*		
Event	Ocrelizumab (N= 486)	Placebo (N= 239)
Any adverse event — no. of patients (%)†	462 (95.1)	215 (90.0)
Adverse event leading to discontinuation of trial agent — no. of patients (%)	20 (4.1)	8 (3.3)
Death — no. of patients (%)‡	4 (0.8)	1 (0.4)
Infusion-related reactions		
≥1 Reaction — no. of patients (%)	194 (39.9)	61 (25.5)
Total no. of reactions	485	145
Grade of reaction — no. of patients (%)		
1: mild	129 (26.5)	38 (15.9)
2: moderate	59 (12.1)	19 (7.9)
3: severe	6 (1.2)	4 (1.7)
4: life-threatening	0	0
5: death	0	0
Any serious adverse event — no. of patients (%)	99 (20.4)	53 (22.2)
Serious infections — no. of patients (%)	30 (6.2)	14 (5.9)
Neoplasms — no. of patients (%)§	11 (2.3)	2 (0.8)
Breast cancer	4 (0.8)¶	0
Basal-cell carcinoma	3 (0.6)	1 (0.4)
Adenocarcinoma of the cervix	0	1 (0.4)
Anaplastic large-cell lymphoma	1 (0.2)	0
Endometrial adenocarcinoma	1 (0.2)	0
Malignant fibrous histiocytoma	1 (0.2)	0
Metastatic pancreatic carcinoma	1 (0.2)	0

* Adverse events were coded according to the preferred terms in the *Medical Dictionary for Regulatory Activities*, version 18.0. This table contains data collected up until the end of the double-blind controlled treatment period as of the clinical cutoff date (July 24, 2015). For an up-to-date list of adverse events (including serious adverse events) that is based on information available as of January 20, 2016, see Table S8 in the Supplementary Appendix. Four patients who were assigned to the placebo group received a single dose of ocrelizumab treatment; these patients were included in the ocrelizumab group in the safety analysis.

† For the adverse events reported by at least 10% of the patients in either group, see Table S9 in the Supplementary Appendix.

‡ Deaths occurring during the trial were due to a road-traffic accident in the placebo group and pulmonary embolism, pneumonia, pancreatic carcinoma, and aspiration pneumonia in the ocrelizumab group.

§ For an up-to-date list of all additional neoplasms recorded in the latest extended safety follow-up analysis of all exposure up until June 30, 2016 (including respective open-label extension phases) of the OPERA I trial (ClinicalTrials.gov number, NCT01247324), OPERA II trial (NCT01412333), ORATORIO trial (NCT01194570), and phase 2 studies (NCT00676715) of ocrelizumab in multiple sclerosis, see Table S6 in the Supplementary Appendix.

¶ Two events were coded as invasive ductal breast carcinoma and one each as breast cancer and invasive breast carcinoma.

Innsendt modell

Modellen inkluderer bivirkninger av grad 3-5 som oppstod i ORATORIO-studien hos minst 2 % av pasientene. Modellen har mulighet til fem bivirkninger simulert samtidig og grunnet dette ble bare de oftest inntrufne bivirkningene inkludert. Antakelsen er at bivirkninger kan oppstå gjennom hele tidshorisonten på 20 år. Til inntrufne bivirkninger knyttes det tap av både helserelatert livskvalitet og behandlingstkostnader.

Tabell 15: Årlige bivirkningsrater grad 3-5 for okrelizumab og placebo i den innsendte helseøkonomiske modellen

Event name	<u>Okrelizumab</u>	<u>Placebo</u>
	Yearly probability	Yearly probability
Infections and infestations	0.0246	0.0272
Injury, poisoning and procedural complications	0.0153	0.0199
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0.0111	0.0185
Nervous system disorders	0.0097	0.0185
General disorders and administrative site conditions	0.0062	0.0099

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket vurderer at det er et tilfredsstillende samsvar mellom bivirkninger beskrevet i den innsendte kliniske dokumentasjonen, og rapportert av Montalban et al. [13], og de som fremkommer i den helseøkonomiske modellen. Generelt ble lave rater av bivirkninger grad 3-5 rapportert. Størstedelen av IRR var lette til moderate, og alvorlige bivirkninger var prosentmessig tilnærmet likt fordelt mellom okrelizumab og placebo-armen, slik at en innvirkning på resultatene som følge av dette, vurderes å være liten.

Legemiddelverket bemerker at den innsendte modellen kun tar hensyn til mer frekvente bivirkninger av grad 3-5. Bivirkninger av lavere grad (grad 1-2) var mer frekvente i ORATORIO-studien, og kan potensielt føre til ubehag og dermed nedsatt livskvalitet hos pasienten, samt medføre at behandlingen seponeres hos den enkelte pasient. Selv om de er av lavere grad er det ikke utenkelig at pasienter tidvis vil ha behov for oppfølging av helsetjenesten og at det dermed påløper kostnader. En svakhet ved tilnærmingen til Roche er videre at de kun inkluderer fem bivirkninger i modellen.

3.4.3 Helsenytt/helsetap

Innsendt dokumentasjon

Fysisk helserelatert livskvalitet var et sekundært utfallsmål i ORATORIO-studien og ble målt med SF-36 Physical Component Summary. Resultatene fra ORATORIO viste en numerisk, men ikke en statistisk forskjell på denne skalaen (differanse 0,38; KI -1,05 til 1,80), i favør av okrelizumab-armen.

Helserelatert livskvalitet ble også målt som eksplorativt utfall med EQ-5D. Roche har levert en linear mixed-effects modell (med random intercept på pasientnivå) basert på EQ-5D (UK tariff) som estimerer nyttevekter etter EDSS stadie og nyttetap for fatigue (EDSS 2-7) og ULF (EDSS ≥ 5) som kovariater.

Innledende modeller undersøkte også effekten av kjønn, alder og geografisk region (USA, andre land), og også en hovedeffekt av 9HPT. Disse inkluderes ikke i den endelige modellen grunnet manglende påvirkning. Alle kovariatene inkluderes som kategoriske og effektene antas å være additive.

Tabell 16: Helsenytte målt i ORATORIO-studien med EQ-5D UK tariff

Kovariat	Estimat
EDSS < 3	0.7914
EDSS 3-3,5	0.7376
EDSS 4-4,5	0.6782
EDSS 5-5,5	0.6649
EDSS 6-6,5	0.6049
EDSS ≥ 7	0.4278
Upper limb dysfunction & EDSS ≥ 5	-0.0640
Fatigue	-0.1502

* alle kovariater signifikant $p < 0.05$

Fordelingene til de ulike variablene per EDSS stadiet gjengis under.

Tabell 17: Baseline EDSS, baseline MFIS og 9HPT etter baseline EDSS

EDSS	EDSS		MFIS	9HPT
	Placebo and ocrelizumab	Placebo	Placebo and ocrelizumab	Placebo and ocrelizumab
1.5 (1-2.5)		50 %	50 %	50 %
3.0 (3-3.5)	26.8 %	55.1 %	13.4 %	13.4 %
4.0 (4-4.5)	27.4 %	61.6 %	18 %	18 %
5.0 (5-5.5)	15.7 %	71 %	13 %	13 %
6.0 (6-6.5)	30.0 %	71.4 %	32 %	32 %
7.5 (7-8.5)	0.1 %	70 %	100 %	100 %

Grunnen til at estimatet også oppgis for EDSS 2 er multiple målinger av EDSS på hver enkelt pasient, se under.

Tabell 18: Antall målinger av EDSS stadiet per pasient

EDSS	Assessments/patients for EDSS	
	Placebo and Ocrelizumab	
1.5 (1-2.5)	71/51	
3.0 (3-3.5)	381/230	
4.0 (4-4.5)	385/231	
5.0 (5-5.5)	173/129	
6.0 (6-6.5)	525/283	
7.5 (7-8.5)	31/26	

Innsendt modell

Den innsendte modellen bruker de ovennevnte nytteverdiene fra mixed-effects modellen for EDSS 2-7. For EDSS stadiene 0-1 og 8-9 hentes helsenytte og helsetap fra en tidligere spørreundersøkelse foretatt

blant britiske MS-pasienter (Orme et al. [1]) hvor helsetap knyttes til de ulike EDSS-stadiene samt om pasienten har PPMS relativt til RRMS eller SPMS, se

Tabell 19.

Tabell 19: Demografi og helserelatert livskvalitet fra Orme et al. [1]

A.		B.			
Demographics (n = 2048)	Proportion (%)	Parameter	Coefficient	95% CI	P-value
Sex		Reference case	0.87	(0.782, 0.958)	*
Male	24.7	EDSS 1–1.5	-0.071	(-0.165, 0.023)	0.138
Female	74.5	EDSS 2–2.5	-0.165	(-0.259, -0.072)	*
Missing	0.8	EDSS 3–3.5	-0.296	(-0.398, -0.195)	*
Age (mean 51.4) (years)		EDSS 4–4.5	-0.26	(-0.354, -0.167)	*
18–29	1.4	EDSS 5–5.5	-0.352	(-0.444, -0.260)	*
30–39	13.8	EDSS 6	-0.412	(-0.505, -0.319)	*
40–49	27	EDSS 6.5	-0.408	(-0.502, -0.314)	*
50–59	35.3	EDSS 7–7.5	-0.573	(-0.670, -0.477)	*
60–69	18	EDSS 8–8.5	-0.919	(-1.017, -0.820)	*
70–79	4.2	EDSS 9–9.5	-1.065	(-1.210, -0.919)	*
80 or above	0.3	Recent relapse	-0.071	(-0.096, -0.046)	*
Education		SPMS	-0.045	(-0.076, -0.014)	0.005
Secondary school	32.2	PPMS	-0.033	(-0.067, 0.002)	0.063
College or sixth form	26.5	Education: College	0.029	(0.002, 0.055)	0.033
University or polytechnic degree	29.7	Education: University	0.057	(0.031, 0.082)	*
Postgraduate degree	10.1	Education: Postgraduate	0.058	(0.022, 0.095)	0.002
No answer	1.6	Sex: Male	0.017	(-0.007, 0.041)	0.165
Disease information		Years since diagnosis	0.002	(0.001, 0.003)	*
Mean age at diagnosis: 38.8 years		MS treatment	—	—	—
RRMS (Type of MS)	35.5				
SPMS (Type of MS)	37.2				
PPMS (Type of MS)	27.3				
EDSS level (disease severity)					
EDSS 0–3	21.3				
EDSS 4–6.5	59.6				
EDSS 7–9.5	19.1				
Relapses during last 3 months					
Yes	28.9				
No	71.1				

Roche benytter andre fordelinger for MFIS og 9HPT enn det som er oppgitt i Tabell 17, se under.

Tabell 20: Fordelinger av fatigue (MFIS) og ULF (9HPT) i modellen

	EDSS 0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Proportion fatigue*	10 %	25 %	30 %	35 %	40 %	50 %	55 %	60 %	60 %	70 %
Proportion upper limb dysfunction*	30 %	30 %	30 %	30 %	30 %	50 %	50 %	70 %	70 %	70 %

*Internal medical opinion

For pasienter med PPMS oppgis helserelatert livskvalitet per EDSS skår av Roche å være:

Tabell 21: Nyttverdier for helse relatert livskvalitet for PPMS i Orme et al. [1] og ORATORIO, med de av Roche benyttede nyttevekter angitt i fet skrift

	EDSS	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
A PPMS Orme et al. [1]		0.837	0.766	0.672	0.541	0.577	0.485	0.427	0.264	-0.082	-0.228
B PPMS Roche ORATORIO		0.837	0.766	0.7913	0.7376	0.6782	0.6649	0.6049	0.4278	-0.082	-0.228
Forskjell A-B		-	-	-0.1193	-0.1966	-0.1012	-0.1799	-0.1779	-0.1638	-	-

For å beskrive belastningen for familiemedlemmer ved omsorg for personer med PPMS benytter Roche tidligere utarbeidete verdier fra Biogens HTA søknad for natalizumab til NICE [18]. Verdiene som benyttes har et maksimalt nyttetap på 0,14, som er tatt fra en evaluering av NICE for alzheimers sykdom. Nyttetapene for omsorgspersoner er beregnet som produktet av tid tapt som brukes til omsorg og det maksimale nyttetapet på 0,14. Dette ble etterfølgende delt på det maksimale tidstapet for omsorgspersoner som skjedde ved EDSS 8,5-9,5. Andelen tid brukt av omsorgspersoner ble hentet fra UK's MS survey etter EDSS skår[1, 19].

Tabell 22: Nyttetap for omsorgspersoner til pasienter med MS, Kilde: Biogen

EDSS	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Nyttetap	0.000	-0.001	-0.003	-0.009	-0.009	-0.020	-0.027	-0.053	-0.107	-0.140

For bivirkninger er følgende nyttetap hentet inn av Roche:

Tabell 23: Nyttetap ved bivirkninger

Bivirkning	Nyttetap	Kilde
Infections and infestations (Pneumonia)	-0,01	Jakubowiak et al. (2016) [20]
Injury, poisoning and procedural complications (Infusion related reaction)	-0,01	Boye et al. (2011) [21]
Musculoskeletal and connective tissue disorders (Back pain)	-0,07	Doyle 2008 [22]
Nervous system disorders (Dizziness)	-0,01	Doyle (2011) [23]
General disorders and administrative site conditions (Fatigue)	-0,09	Average of Lloyd et al. (2006) [24] and Nafees et al. (2008) [25]

Legemiddelverkets vurdering

Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med mener det er få holdepunkter for å betrakte helse relatert livskvalitet som forskjellig mellom pasienter med RRMS og PPMS gitt at pasientene har samme EDSS skår. Legemiddelverket støtter opp om denne vurderingen. Fra

Tabell 19 kan man lese at forskjellene i baseline livskvalitet mellom Orme et al. [1] og ORATORIO-studien er i gjennomsnitt 0,15 QALY for hvert datapunkt hvor både Orme et al. og ORATORIO-data finnes. Legemiddelverket tar forbehold om det er hensiktsmessig å inkludere data fra to forskjellige populasjoner med så stor forskjell i helse relatert livskvalitet.

En grunn til at denne forskjellen på i gjennomsnitt 0,15 QALYs forekommer, kan være måten regresjonstabellen fra Orme et al. [1] er anvendt på. Roche har ikke tatt hensyn til at referanseverdiene er for kvinner uten høyskoleutdanning som hadde 0 år siden diagnose. Roche har kun trukket fra PPMS fra verdien til RRMS.

Når Orme et al. [1] legges til grunn i den videre analysen, vurderer Legemiddelverket at referansestadiet bør reflektere MS-populasjonen helhetlig. For å reflektere den totale helse relaterte livskvaliteten til MS pasienter vurderer Legemiddelverket således at koeffisientene i Orme et al. [1] bør vektet i henhold til andelene kvinner og menn og andelene med høy og lav utdanning. Siden klinikernes tilbakemelding er at det er urimelig å betrakte EDSS som forskjellig for de med hhv. RRMS, SPMS og PPMS, vektet også koeffisientene i henhold til andelene med ulik sykdomstype. Om pasientene har hatt et nylig relapse er til gjengjeld kun relevant for RRMS og vektet derfor ikke inn i referanseverdien. Legemiddelverket observerer at gjennomsnittsalderen i Orme et al. [1] var 51,4 år mens gjennomsnittlig diagnosetidspunkt var 38,8 år. For å gjenspeile ORATORIO-populasjonen med hensyn til alder, multipliseres derfor koeffisienten for tid siden diagnose med differansen 45 år - 38,8 år = 6,2 år. Dette var relativt likt med tid siden diagnosetidspunktet for ORATORIO-pasientene, i gjennomsnitt 6,5 år.

Legemiddelverket benytter følgende uttrykk³ for å justere koeffisienten til referanse kategorien i Orme et al. [1] slik at denne reflekterer den totale britiske MS-populasjonen. Etterfølgende bruker Legemiddelverket estimatet for den nye referanseverdien (EDSS 0, som er endret fra 0.837 satt av Roche til 0.891) til å trekke fra estimatene for hvert enkelt trinn på EDSS-skalaen med koeffisientene fra Orme et al. [1].

Eksempelvis utgjorde RRMS 35,5 % av tilfellene i Orme et al. [1], mens tilsvarende for SPMS og PPMS var henholdsvis 37,2 % og 27,3 %, slik at regnestykket $0,87 - 0,045 * 0,372 - 0,033 * 0,273 = 0,844$, gir det vektete gjennomsnittet for Orme et al. når kun sykdomstype er tatt hensyn til. Legemiddelverket inkorporerer videre også utdanning, kjønn og tid i år siden diagnosetidspunktet for å reflektere den totale britiske MS populasjonen. Modellen i Orme et al. [1] forutsetter additive forskjeller i helse relatert livskvalitet.

Siden Legemiddelverket også vil anslå en mulig resterende baseline-forskjell i livskvalitet mellom ORATORIO og Orme et al. [1], gjør vi samme revekting av ORATORIO-dataene per EDSS stadie, hvor estimatene vektet etter andelene med hhv. ULF for EDSS ≥ 5 og fatigue. Dette gjøres siden mixed-effects modellen for ORATORIO inneholdt variablene EDSS, fatigue og ULF for EDSS ≥ 5 basert på de faktiske

³ $E(Y) = \sum_x E(Y|X = x) \Pr(X = x)$, hvor Y er helse relatert livskvalitet og X er gjennomsnittsverdier av pasientkarakteristika. Koeffisienter og x-verdier fra Orme et al. med justering av alder for Orme et al. til å reflektere alder i ORATORIO studien (45-38,8=6,2 år).

$$\begin{aligned}
 &= \text{Referanseverdi} + \hat{\beta}_x \text{ SPMS} + \hat{\beta}_x \text{ PPMS} + \hat{\beta}_x \text{ College} + \hat{\beta}_x \text{ Univ} + \hat{\beta}_x \text{ Postgraduate} + \hat{\beta}_x \text{ Male} + \hat{\beta}_x \text{ Years since diagnosis} \\
 &= 0.87 - 0.045 * 0.372 - 0.033 * 0.273 + 0.029 * 0.265 + 0.057 * 0.297 + 0.058 * 0.101 + 0.017 * 0.247 + 0.002 * (45 - 38.8) \\
 &= 0.891
 \end{aligned}$$

fordelingene i Tabell 17 og basert på fordelingene antatt av klinisk ekspert hos Roche for stadiene 3-7, vist i Tabell 20.

Hvor den opprinnelige analysen av Roche medførte forskjeller fra Orme et al. [1] i nyttevektene for EDSS 2-7 på i gjennomsnitt $\geq 0,15$ QALYs, er forskjellen mellom de nye estimatene fra Orme et al. [1] og ORATORIO på 0,01 QALY, når forskjellene vektet etter enten antall personer eller antall målinger per EDSS stadie fra ORATORIO, se Tabell 18. Dette vurderes å være en akseptabel forskjell i estimatene for livskvalitet når referanse-kategorien i Orme et al. [1] endres til å reflektere den totale britiske MS-populasjonen, samtidig som ORATORIO estimatene per EDSS vektet til å ta hensyn til andelene med hhv. ULF for EDSS ≥ 5 og fatigue. Legemiddelverket vurderer derfor at endringen av Orme-estimatene har visket ut baseline forskjellene som oppstod i anvendelsen til Roche.

Legemiddelverket vurderer at et gjenværende problem med sammenligningen mellom Orme et al. [1] og mixed effects modellen fra ORATORIO-studien er at modellen fra Orme et al. ikke tar hensyn til ULF og fatigue. Legemiddelverket vurderer det derfor som rimelig at hvis ULF og fatigue er en del av det kliniske bildet ved MS, så vil en analyse som ikke eksplisitt modellerer disse variablene, implisitt inkorporere effekten av dem i estimater for EDSS stadie, så som Orme et al. [1] I henhold til modelleringsstrategien til Roche inntreer et nyttetap for den andelen av pasientene som har enten ULF og EDSS ≥ 5 eller fatigue for hvert EDSS stadie. For å unngå dobbelttelling av nyttetap, mener Legemiddelverket det derfor er hensiktsmessig å trekke fra effektene av ULF og fatigue fra estimatene for EDSS 0-1 og 8-9 vektet etter andelene som av Roche er oppgitt å ha disse utfallene.

De oppdaterte nyttevektene som legges til grunn av Legemiddelverket, gjengis under. Merk at Legemiddelverket benytter nyttevektene fra ORATORIO for stadiene 2-7, siden fatigue og ULF er utfall i den helseøkonomiske modellen. For EDSS stadiene 0-1 og 8-9 multipliseres estimatene fra mixed-effects modellen med andelene ULF og fatigue oppgitt av klinisk ekspert hos Roche. Etterfølgende trekker Legemiddelverket dette fra estimatene fra Orme et al. [1] for EDSS 0-1 og 8-9.

Tabell 24: Oppdaterte nyttevekter til totalen for A) pasientbefolkningen i Orme et al. [1], fra Roche vektet etter x-verdier for ULF og fatigue i hhv. B) Tabell 17 og C) Tabell 20 og D) de av Legemiddelverket benyttede nyttevektene (**i fet skrift**) etter å ha tilpasset Orme et al. [1] EDSS 0-1 og 8-9 slik at disse ikke inkorporer nyttetap ved ULF og fatigue

	EDSS	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
A) Orme et al. [1] nye estimater		0.891	0.820	0.726	0.595	0.631	0.539	0.481	0.318	-0.028	-0.174
B) Roche, x -verdier fra Tabell 17				Ikke estimert	0.655	0.586	0.550	0.477	Ikke estimert		
C) Roche, x -verdier fra Tabell 20				0.739	0.678	0.603	0.550	0.469	0.293		
D) Nyttevekter brukt av Legemiddelverket		0.906	0.858	0.791	0.738	0.678	0.665	0.605	0.428	0.122	-0.024

Legemiddelverket er blitt informert av Bjørn Svendsen om en nylig kostnadsstudie med nyttevekter blant norske MS-pasienter [26]. Denne undersøkelsen fra 2013 benytter UK tariffer og selvrapporterte data på livskvalitet og EDSS fra pasientene via et spørreskjema [27]. I 2002 ble det foretatt en liknende

undersøkelse blant 423 pasienter i Hordaland med nevrologanslått EDSS skår [28]. Nyttevektene for de norske studiene gjengis under.

Tabell 25: Svendsen et al (2002) [28] og Svendsen (2013) [26]. Livskvalitet målt ved EQ5D blant norske MS pasienter. Antall pasienter (n) og prosentfordeling (%)

Svendsen- Studie	EDSS skår									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
EQ5D [28]	-	0.8	0.757	0.701	0.617	0.536	0.443	0.211	0.142	0.056
n (%)		184 (43,5%)				182 (43%)			57 (13,5%)	
EQ5D [26]	0,94	0,92	0,86	0,75	0,76	0,70	0,64	0,40	0,26	0,17
n (%)	52 (10%)	74 (14,5%)	83 (16,3%)	85 (16,7%)	42 (8,2%)	48 (9,4%)	67 (13,1%)	22 (4,3%)	30 (5,9%)	5 (1%)

Legemiddelverket vurderer at forskjellen mellom Svendsen-studiene, Orme et al. [1] og ORATORIO kan skyldes metodikk, men også at forskjellen kan tyde på en temporal trend hvor MS-pasienter har høyere livskvalitet i nyere tid, gitt ved enten Svendsen [26] eller ORATORIO-studien [13]. Dette kan skyldes generelt bedre helse og behandling i befolkningen. Legemiddelverket vurderer at de norske nyttevektene er interessante og at effekten av å bruke disse i den helseøkonomiske modellen vil være en viktig sensitivitetsanalyse opp mot materialet fra ORATORIO/Orme et al. [1].

Nyttevekter oppsummert

Oppsummert vurderer Legemiddelverket at Roche sin anvendelse av estimatene fra Orme et al. [1] ikke tok høyde for baseline-forskjeller i livskvalitet mellom ORATORIO og Orme et al. Ved å la Orme et al. [1] estimatene reflektere den totale britiske MS-populasjonen var denne baseline-forskjellen tilnærmet visket ut når andelene med ULF og fatigue i ORATORIO også ble tatt hensyn til. For ytterpunktene av EDSS skalaen, hvor data fra Orme et al. [1] ble benyttet, gjør Legemiddelverket den tilpasningen at disse ikke inkluderer forskjeller etter ULF og fatigue, siden dette trekkes fra i den helseøkonomiske modellen blant de pasientene som opplever enten nedsatt arm-/håndfunksjon eller fatigue. Generelt vurderer Legemiddelverket at Svendsen-studiene [26, 28] blant norske MS-pasienter, især for EDSS 0-1 og 8-9, var forbundet med høyere livskvalitet enn data fra en britisk MS-populasjon ved Orme et al. [1].

Frekvensandeler ULF og fatigue oppsummert

Legemiddelverket tar forbehold overfor vurderingen av klinisk ekspert hos Roche om frekvensandelene per EDSS stadiet som har enten nedsatt arm-/håndfunksjon eller fatigue. Det virker lite trolig at andelen med nedsatt arm-/håndfunksjon vil være så høy som 30 % allerede ved EDSS 0-4, se Tabell 20, når data både for placebo- og okrelizumab-armen i ORATORIO-studien ikke var stort høyere enn rundt 30 % for EDSS 6, se Tabell 17 (dette selv om andelen ULF var et utfall målt etter 120 uker i ORATORIO).

Som en sensitivitetsanalyse til frekvensandelene oppgitt av klinisk ekspert hos Roche har Legemiddelverket tilpasset en logistisk regresjonsfunksjon til 9HPT for placebo. Dette vil etter Legemiddelverkets syn fortsatt gi for høye grunnverdier siden ULF ved 9HPT var et utfall målt over minimum 12 uker under den dobbeltblindete fasen av studien.

Tabell 26: Alternativ fordeling av ULF i den helseøkonomiske modellen. Basert på placebo-data fra Oratorio

	EDSS										
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
Oratorio ULF (ja/total)				12/65	16/68	3/29	34/81				
Oratorio ULF %				18.5 %	23.5 %	10.3 %	42.0 %				
Prediksjon	6.0 %	8.5 %	11.9 %	16.5 %	22.3 %	29.4 %	37.8 %	46.9 %	56.2 %	65.1 %	

Prediksjon fra den logistiske regresjonsfunksjonen.

Nyttetap omsorgspersoner oppsummert

Legemiddelverket har ikke ettergått antakelsene i Biogens HTA søknad for natalizumab til NICE [18] i nærmere grad. Estimatene for nyttetap for omsorgspersoner stiger jevnt over EDSS-skalaen og verdiene som er angitt virker i og for seg rimelige, se Tabell 22.

Nyttetap bivirkninger oppsummert

Nyttetapene for bivirkninger har den ulempen at de er hentet fra ulike studier. Legemiddelverket har ikke kjennskap til litteratursøket som ligger bak funnene av disse studiene. Det virker tilfeldig hvilke studier som er inkludert, siden nyttetapene ved bivirkninger er hentet utelukkende fra andre sykdommer enn MS, slik som arterieflimmer, brystkreft og lungkreft. Legemiddelverket anser ikke dette som tilfredsstillende, men vurderer at det likevel ikke vil få særlig betydning i analysen, ettersom nyttetapene som er oppgitt ikke er spesielt høye samtidig som prosentandelene med bivirkninger grad 3-5 var lave.

4 ØKONOMISK ANALYSE

I den økonomiske analysen sammenlignes okrelizumab mot BSC.

4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER

Modellbeskrivelse

Roche har sendt inn en kohorte multi-stadie Markov modell. Denne reflekterer helsestadier basert på utviklingen av MS i henhold til EDSS-stadier (stadium 0 til 10). Modellens utgangspunkt er at hovedobjektivet for PPMS-pasienter vil være behandling som utsetter eller bremser sykdomsprogresjon.

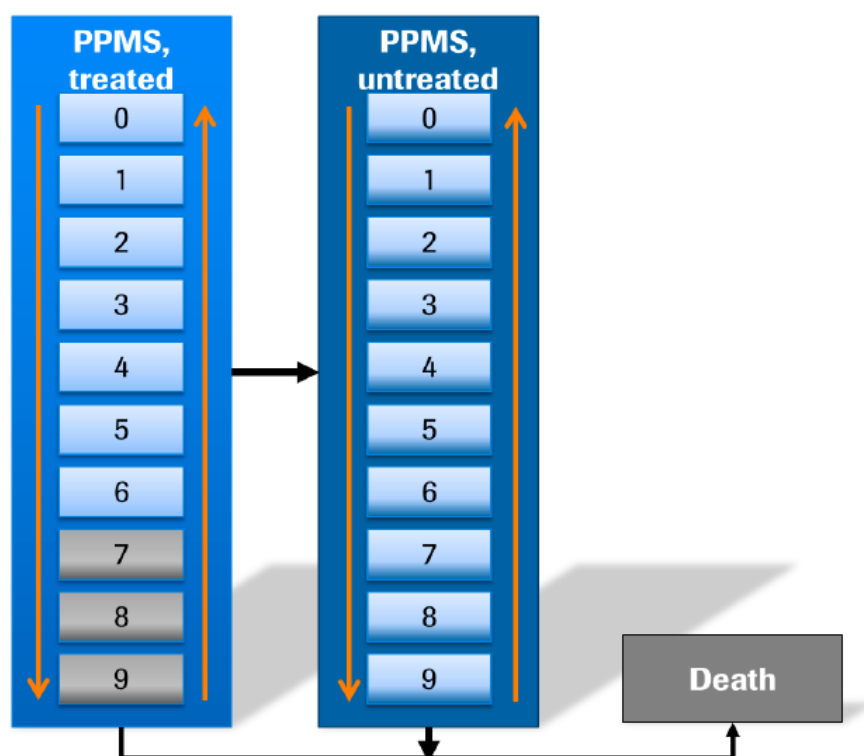
Modellen tar hensyn til følgende aspekter ved PPMS ved overgang mellom EDSS stadier:

- Sykdomsprogresjon
- Dødelighet
- Avtakende effekt ved behandling
- Behandlingsstopp
- Bivirkninger
- Kostnader (direkte og indirekte)
- Helserelatert livskvalitet (for pasienter og omsorgspersoner)

Som nevnt ovenfor er modellens utgangspunkt utvikling over tid i henhold til EDSS. Til EDSS-stadiene knyttes både kostnader, dødelighet og helserelatert livskvalitet. EDSS-skalaen har mulighet til å kategorisere pasienter med inkremitter på 0,5. For modellen er imidlertid EDSS stadiene beskrevet ved heltall (0, 1, 2, etc).

Pasientene går inn i modellen med et baseline PPMS sykdomsstadium og starter i en av EDSS skårene 3,0 – 6,5. Modellen består av årlige overgangssykluser. Pasientene som modelleres kan 1) bevege seg mellom EDSS stadiene, 2) stoppe behandling eller 3) dø. Startalder er i modellen satt til 44 år av Roche. I base case i modellen er det ikke mulig å bevege seg til et lavere (friskere) EDSS-stadium.

Figure 5 - Model structure



Orange arrows = show the direction in which patients may move along the EDSS scale. Grey boxes in 'PPMS treated' = these indicate the stages at which treatment is discontinued (this can be adjusted on the 'Main Screen' tab in the model)

Figur 1: Modellstruktur, Kilde: Roche

1) Overgang mellom EDSS-stadier

Utvikling i EDSS fra baseline og fremover i tid modelleres i henhold til ORATORIO-studien. Ved baseline var det følgende fordeling av EDSS:

Tabell 27: Baseline EDSS i ORATORIO. Kilde: Roche, Montalban et al. [13]

EDSS	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
%	0.0 %	0.0 %	0.0 %	26.8 %	27.4%	15.7 %	29.9%	0.2%	0.0 %	0.0 %

Overgangssannsynlighetene mellom EDSS stadier tar utgangspunkt i pasientene som mottok placebo. I ORATORIO-studien ble overganger observert inntil EDSS stadiet 7,5. Modellen tillater valg mellom ulike kilder for overgangssannsynlighetene 8 og 9 siden disse ikke ble observert direkte i ORATORIO-studien. For disse ytterpunktene har Roche vurdert at dataene fra Scalfari et al. [29] gjenspeiler den progressive sykdomsutviklingen ved PPMS bedre enn dataene fra Palace et al. [30], siden sistnevnte ikke gjør begrensningen om at pasientene kan vende tilbake til tidligere EDSS stadiet, samt at gjennomsnittsalderen i Scalfari et al (44 mot 37 år) samsvarer bedre med ORATORIO-studien (45 år).

2) Behandlingsstopp og nedjustering av effekt.

Det er to behandlingsstoppregler i modellen. Den ene baseres på EDSS-stadium, som i firmaets base case er satt til EDSS 7. Den andre stoppregelen er basert på behandlingsrelaterte hendelser som førte til behandlingsstopp fra ORATORIO-studien. Roche har regnet seg fram til en årlig sannsynlighet på 6,6 %. Denne raten inkluderer alle årsaker til behandlingsstopp, inkludert manglende effekt av okrelizumab. Begge stoppreglene er aktive i modellen samtidig.

Som en sensitivitetsanalyse har Roche lagt til følgende scenario for avtakende effekt ved okrelizumab.

Tabell 28. Prosentvis antall pasienter som avslutter behandling og prosentvis gjenværende effekt av okrelizumab (sensitivitetsanalyse av Roche)

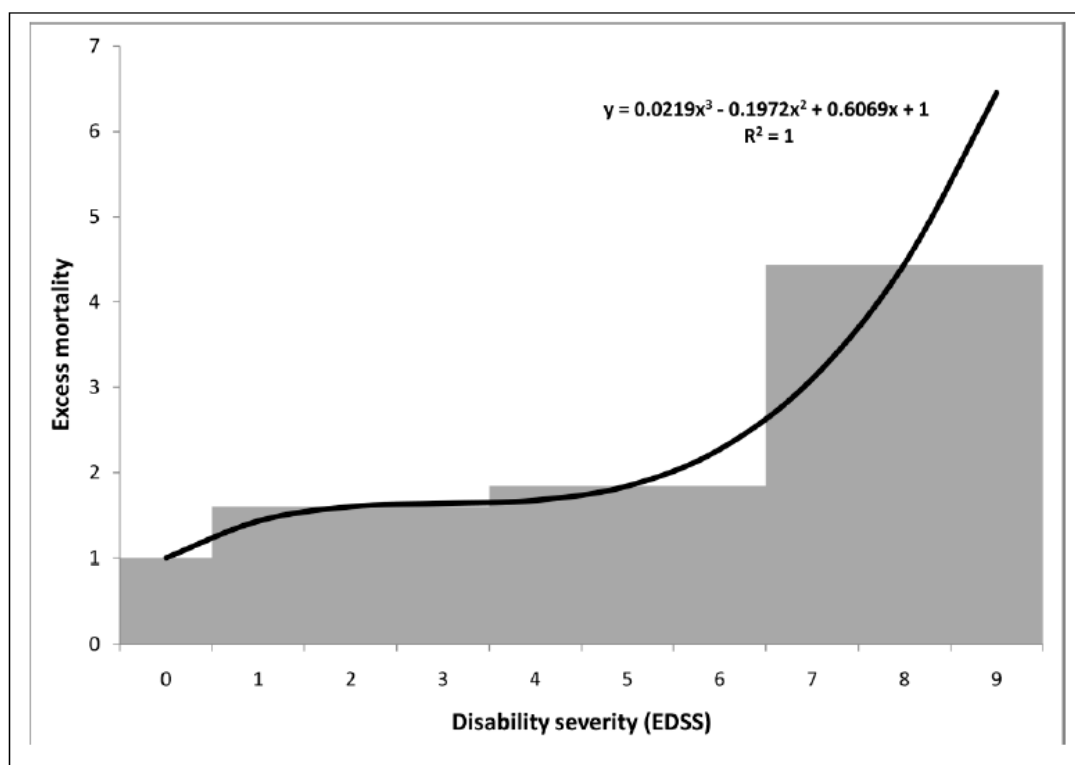
Year	Discontinuations	Remaining effect
1	6,6%	100,0%
2	6,6%	100,0%
3	6,6%	100,0%
4	6,6%	97,1%
5	6,6%	94,3%
6	6,6%	91,4%
7	6,6%	88,6%
8	6,6%	85,7%
9	6,6%	82,9%
10+	6,6%	80,0%

3) Sannsynlighet for død

I modellen for okrelizumab er sannsynligheten for død ved de enkelte helsestadiene basert på dødelighetstabeller fra SSB 2015 for den generelle befolkning og en multiplikasjonsfaktor gjengitt ved standardiserte dødelighetsratioer (SMR). Dødelighetsratioene er fra en dansk studie av pasienter med MS [31] hvor overdødelighet ble kategorisert i stadiene «mild», «moderat» og «alvorlig». Disse kategoriene ble senere overført til EDSS stadiene 0-3, 4-6 og 7-9 i innsendte analyser til NICE av Biogen [18] og senere

Novartis [32]. I Novartis innsendelse for legemidlet Gilenya ble det utviklet en prediktiv modell for de individuelle EDSS stadiene, gjengitt under.

Figure 10 - Mortality by EDSS score, excerpt from Gilenya NICE manufacturer submission (p209 (Novartis, 2011))



Figur 2: Prediktiv modell fra Novartis gjenbrukt i inneværende analyse av Roche

Tabell 29: Standardiserte dødelighetsratioer for pasienter med PPMS; Kilde Roche, note: Estimer fra Novartis

EDSS	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
SMR MS	1	1.432	1.6	1.637	1.674	1.842	2.273	3.097	4.447	6.454

Legemiddelverkets vurdering

Markov modellering av overganger mellom helsestadier er en etablert metode innen helseøkonomi.

Modellen som beskrives av Roche anvendes de-novo på pasienter med PPMS, men har blitt tatt i bruk for metodevurderinger for RRMS. Til hver av EDSS-stadiene er det tilknyttet både direkte og indirekte kostnader, helserelaterte livskvalitetsvekter, samt økt sannsynlighet for død som følge av sykdommen.

Modellen er relativt intransparent. Enkelte modellparametere er dårlig beskrevet og det er uklart hvordan verdiene er fremkommet. Dette gjelder sekkepostene for de direkte og indirekte kostnadene knyttet til de

enkelte EDSS-stadiene. Det er også uklart hva som inngår i BSC. I søknaden skriver Roche at BSC består av symptomlindrende behandling hentet fra ORATORIO-studien. I fanen «Inputs – treatment costs» i modellen er det tilsynelatende kun monitoreringskostnader knyttet til BSC. I fanen «Main screen» er det derimot i firmaets basecase lagt til kostnader for behandling med DMT. For de mest relevante parametrene, er det lagt inn muligheter for Legemiddelverket til å endre verdiene.

Studiene av Scalfari et al. [29] og Palace et al. [30] modellerer i ulik grad muligheten for at MS pasienter kan gå tilbake i tidligere i EDSS stadie. Der disse studiene beskriver slik regresjon, er muligheten for å bevege seg opp og ned i EDSS stadie også inkludert som tilvalg i den helseøkonomiske modellen. Legemiddelverket har lagt til grunn at det mest relevante for PPMS er at pasienter ikke vil gå tilbake til tidligere EDSS-stadier, slik beskrevet i Scalfari et al. [29].

Legemiddelverket godtar den generelle modellstrukturen innsendt av Roche. Legemiddelverket godtar også de nye standardiserte mortalitetsratene. For enkelte av modellparametrene, er Legemiddelverket uenige i baseline-verdier, dette vil beskrives nærmere i kapittel 4.2.2.

4.1.1 Analyseperspektiv

Modellen benytter i utgangspunktet et begrenset samfunnsperspektiv uten produksjonsvirkninger. Både kostnader og helseeffekter er diskontert med 4 %, i henhold til Finansdepartementets anbefalte kalkulasjonsrente. Tidshorizonten er satt til 20 år, med mulighet for endringer av denne.

Legemiddelverkets vurdering

Tidshorizonten på 20 år, fremskrevet fra gjennomsnittlig alder ved diagnose (45 år) virker i utgangspunktet rimelig, basert på forventet levetid til pasienter med PPMS (71 år) [10]. Den forventede levealder er i modellen 26 år, hvilket skulle tilsi at en pasient diagnostisert ved alder 45 vil leve til rundt 71 år. Dette samsvarer også med forventet levealder fra sykdomdebut ved PPMS på 26 år [10]. Legemiddelverket vurderer videre at dette kan være en rimelig horisont for framskrivning av utfall og kostnader gitt ORATORIO-studiens relativt korte varighet og med økt usikkerhet når det gjelder behandlingseffekt ved veldig lang ekstrapolering. Legemiddelverket beholder derfor tidshorizonten på 20 år.

4.1.2 Kostnader (input data)

Innsendt dokumentasjon

Direkte og indirekte kostnader ved MS

Direkte og indirekte kostnader er hentet fra Svendsen [26] som har studert kostnader ved MS generelt blant 546 MS-pasienter i Hordaland. Svendsen delte opp kostnader etter EDSS stadie for året 2013. For videre analyse er alle kostnadsestimatene justert for endringer i konsumprisindeksen til 2016.

Tabell 30: Kostnadsestimater fra Svendsen

EDSS Stage	Direct health state costs	Indirect health state costs
0	19 509	79 220
1	39 328	159 193
2	50 744	265 975
3	130 727	420 003
4	145 982	396 705
5	336 737	497 265
6	578 755	516 087
7	716 528	539 326
8	1 473 113	486 203
9	1 505 702	580 307

De direkte og indirekte kostnadene tilkommer både for pasienter som mottar okrelizumab og pasienter med BSC.

Kostnader ved behandling med okrelizumab

Okrelizumab er markedsført i Norge med følgende pakningsstørrelse: 300 mg i 10 ml hetteglass (30 mg/ml) i pakninger med 1 stk hetteglass. Oppgitt pris per pakning er 58.086,70 NOK, som gir en årskostnad på 232.347 NOK (maks AUP u/mva.). Modellert forbruk er det samme som det som er omtalt i kapittel 3.2.

I tillegg til direkte og indirekte kostnader ved MS, er også kostnader forbundet med legemiddelbehandling med okrelizumab, samt oppfølging og administrasjon inkludert i modellen.

Administrasjons- og monitoreringskostnader ved bruk av okrelizumab er ikke tilgjengelig og hentes derfor fra Folkehelseinstituttets gjennomgang av legemiddelpriser for RRMS i Norge [33]. Monitoreringskostnader for legemidlet Tecfidera blir brukt som gjeldende for okrelizumab ettersom ressursforbruket her anses å være mest i overensstemmelse med det som forventes for okrelizumab. Monitoreringskostnadene for Tecfidera inkluderer medisinske undersøkelser, MR, og reisekostnader. Siden Tecfidera ikke gis intravenøst er infusjonskostnader beregnet separat for okrelizumab og lagt til som administrasjonskostnader, på grunnlag av infusjonsrelaterte kostnader for legemidlet Tysabri i Couto et al. [33]. Infusjonskostnaden per infusjon for Tysabri var i Couto et al. [33] estimert til 1250 NOK, som konsumprisindekseres til 1304 NOK per infusjon i 2016. Dette er også i samsvar med prisen som oppgis i Legemiddelverkets «Enhetskostnadsdatabase» [34] (1200 NOK per infusjon i 2013).

Spesifikt antas det at infusjon av okrelizumab tar 3,5 timer (de første 2 infusjonene) og 4,6 timer (for senere infusjoner). Tysabri har en infusjons- og observasjonstid på totalt 2 timer. Timeskostnaden for infusjoner for Tysabri ble brukt for okrelizumab slik at den ekstra tiden tas høyde for. Enhetskostnadene for 2016 var 7562 NOK for infusjonene i det første året og 5997 NOK for år 2 og senere⁴.

⁴ Infusjonskostnader for okrelizumab for år 1: $((652 \cdot 3,5) \cdot 2) + (652 \cdot 4,6) = 7562$ NOK. Infusjonskostnader for okrelizumab år 2 og senere: $((652 \cdot 4,6) \cdot 2) = 5997$ NOK.

Årlige kostnader ved administrasjon og monitorering for sykdomsmodifiserende behandlinger (DMT) fra Couto et al. anvendes for okrelizumab, gjengitt under. I tillegg kommer en årlig behandlingsskostnad med okrelizuamb.

Tabell 31: Årlige kostnader med okrelizumab

Cycle (1 yrs)	Treatment costs	Administration costs	Monitoring costs
Year 1	232 347	7 562	12 047
Year 2 and onwards	232 347	5 997	7 379

Kostnader BSC

For BSC antas ingen videre legemiddelkostnader, men kostnader forbundet med gjennomsnittlig 1 MR-undersøkelse hvert andre år (å 2712 NOK), samt en årlig medisinsk undersøkelse (å 1917 NOK). For hver undersøkelse inngår det reisekostnader (å 474 NOK). Årlige kostnader for monitorering av pasienter med BSC satt til 3983 NOK.

Tabell 32: Årlige kostnader ved BSC

Yearly cycle	
Monitoring costs (NOK)	3983

Kostnader bivirkninger

Videre er kostnader knyttet til bivirkninger av grad ≥ 3 inkludert i modellen. Frekvensfordelingen til disse kostnadene baserer seg på studiedata fra de fem mest frekvente bivirkningene i ORATORIO-studien. Kostnadene ved bivirkninger baseres på DRG-koder [35]. Det anses at bivirkninger kan bli behandlet både ved innleggelse og poliklinisk. Grunnet manglende informasjon om fordelingen av behandling som skjer ved innleggelse og ved polikliniske besøk, antar Roche at 50 % mottar hhv. behandling ved innleggelse og 50 % ved polikliniske besøk.

I henhold til tidsperspektivet gjengis kostnader ved bivirkninger i opptil 20 år.

Legemiddelverkets vurdering av direkte kostnader

Kostnadene inkludert i modellen er relevante.

Infusjonskostnadene som anvendes for okrelizumab er tilsvarende de som gjengis i Legemiddelverkets Enhetskostnadsdatabase, 1200 NOK i 2013.

Legemiddelverkets vurdering av indirekte kostnader

I tråd med Legemiddelverkets retningslinjer benytter Roche i sin hovedanalyse et begrenset samfunns-perspektiv, men der indirekte kostnader som produksjonsvirkninger inngår i analysen.

Transportkostnader å kroner 474 per sykehusbesøk er imidlertid inkludert i hht. til Legemiddelverkets Enhetskostnadsdatabase.

Legemiddelverket godtar de direkte kostnadene, men ikke inklusjon av produksjonsvirkninger, jf. våre retningslinjer. Disse settes derfor lik null.

4.2 RESULTATER

4.2.1 Firmaets hovedanalyse

Kostnadseffektiviteten er presentert som inkrementell kostnadseffektivitetsratio (IKER).

Tabell 33: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) (maks AUP u/mva)

	Okrelizumab	BSC	Differanse
Totale kostnader (NOK)	18 851 769	18 433 537	418 232
Totale QALYs	2,229	1,592	0,638
Merkostnad per vunnet QALY (IKER)	655 688		

4.2.2 Legemiddelverkets analyse

Basert på Legemiddelverkets kritiske vurderinger i kapitlene over har Legemiddelverket gjort en egen hovedanalyse. Endrede forutsetningene vises under i Tabell 34:

Tabell 34: Endrede forutsetninger i hovedanalysen

Parameter	Legemiddelverkets analyse	Roche sin analyse
Gjennomsnittsalder for PPMS pasienter (baseline)	45 år	44 år
Stoppkriterium for behandling	EDSS stadium ≥ 9	EDSS stadium ≥ 7
Waning-effekt ved behandlingen (anslått av Roche)	Inkludert i hovedanalysen	Inkludert i scenarioanalyse
Indirekte kostnader (arbeid)	Ekskludert	Inkludert
Nyttevekter tilknyttet EDSS fra ORATORIO + Orme et al. [1]	Nyttevekter fra Orme et al. [1] brukes etter justering for forskjeller mellom studiene (se kap. 3.4.3) i EDSS-stadier der det mangler data fra ORATORIO (EDSS 0-1, 8-9)	Nyttevekter fra Orme et al. [1] brukes direkte (ujustert) i EDSS-stadier der det mangler data fra ORATORIO (EDSS 0-1, 8-9)
Fordelingen av pasienter med «upper limb dysfunction» tilknyttet EDSS stadier	Inkludert, men justert noe basert på innspill fra kliniske eksperter (gjelder EDSS 0-2 og EDSS 8-9)	Inkludert
Reduksjon i risiko for fatigue med okrelizumab	10 %	17 %

Resultater fra Legemiddelverkets analyser, når de ovennevnte forutsetninger er tatt inn, er vist i tabellene under for henholdsvis maks AUP og LIS-AUP (ekskludert mva).

Tabell 35: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) (maks AUP u/mva)

	Okrelizumab	BSC	Differanse
Totale kostnader (NOK)	12 916 206	11 819 312	1 096 894
Totale QALYs	3,34	2,74	0,60
Merkostnad per vunnet QALY (IKER)	1 823 196		

Tabell 36: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) (LIS-AUP u/mva)

	Okrelizumab	BSC	Differanse
Totale kostnader (NOK)	██████████	11 819 312	██████████
Totale QALYs	3,34	2,74	0,60
Merkostnad per vunnet QALY (IKER)	██████████		

4.2.3 Sensitivitets- og scenarionalyser

Tabell 37 viser ulike scenarior-/sensitivitetsanalyser, blant annet der nyttevektene fra Orme et al. [1] benyttes over hele EDSS og ingen ekstra helsetap som følge av fatigue og ULF, slik som i den opprinnelige innsendte modellen. Utgangspunktet er Legemiddelverkets hovedanalyse med maks AUP u/mva.

Tabell 37: Scenario-/sensitivitetsanalyser (maks AUP u/mva)

Parameter	Endring i IKER i NOK (base case 1 823 196)
Ingen ekstra disutility for fatigue og ULF	2 719 047
Nyttevekter fra Svendsen 2013 [26]	1 995 255
Nyttevekter fra Orme et al. [1]	1 750 111
Ingen waning-effekt over hele tidshorizonten	1 585 681
Stoppregel fra EDSS 9 til EDSS 8	1 126 738

4.3 LEGEMIDDELVERKETS KONKLUSJON AV KOSTNADSEFFEKTIVITETSKRITERIET

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av okrelizumab står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir.

I Legemiddelverkets hovedanalyse er merkostnad for okrelizumab sammenlignet med BSC: 1 823 196 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med dagens legemiddelpris (maks AUP ekskl. mva), og ██████████ NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med en prisrabatt for okrelizumab.

Merkostnaden per vunnet kvalitetsjusterte leveår ligger sannsynligvis i øvre sjikt det som kan anses som kostnadseffektiv behandling, gitt alvorlighetsgraden for aktuell pasientgruppe og usikkerheten i analysene.

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

Budsjettvirkningen for år 1-5 etter innføring, basert på antagelsen om at metoden vil bli anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene og ev. implementert i retningslinjene til Helsedirektoratet, er beregnet.

En ser derfor på to scenarier:

- A) Metoden blir anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene – for indikasjonen denne rapporten dreier seg om
- B) Metoden blir ikke anbefalt for bruk.

Budsjettvirkningen blir differansen mellom budsjettvirkningene i de to scenariene.

5.1 ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING

Som diskutert i kap. 1.2 over, anslås det at ca. 11 000 personer lever med MS i Norge i dag, og at ca. 10-20 % av disse debuterer med PPMS. Dette tilsvarer at mellom 1100 og 2200 personer har PPMS. Av disse igjen, har kliniske eksperter som Legemiddelverket har vært i kontakt med, anslått at omlag 900-1000 pasienter totalt vil kunne være aktuelle for behandling med Ocrevus (okrelizumab), når det tas hensyn til den godkjente indikasjonen. Videre er det anslått at mellom 300 og 400 personer per år får MS i Norge, noe som tilsvarer ca. 30–80 nye personer med PPMS årlig.

I Legemiddelverkets budsjettanalyser brukes de følgende estimater, som er basert på Legemiddelverkets egne antakelser etter innspill fra kliniske eksperter. Legemiddelverket har på bakgrunn av innspill fra kliniske eksperter vurdert de estimerte tallene som er benyttet i firmaets innsendte dokumentasjon som urealistisk lave, og har derfor valgt å se bort fra disse. Ettersom det totale antall pasienter aktuelle for behandling med Ocrevus (okrelizumab) ikke er kjent, men anslått å ligge rundt 900-1000 pasienter, tar Legemiddelverket utgangspunkt i middelverdien og legger til grunn 950 pasienter totalt. Videre er det anslått at mellom 30-80 nye personer vil få PPMS årlig, og trolig vil en hovedandel av disse være aktuelle for behandling med Ocrevus (okrelizumab). Til sist vil man også ha et visst frafall av pasienter som har startet opp behandling med Ocrevus (okrelizumab). Det reelle frafallet er ukjent, men Legemiddelverket legger til grunn et årlig frafall på 6,6 %, som er basert på data fra ORATORIO-studien.

Totalt sett antas det å være en nettoøkning i antall pasienter med PPMS over de første fem årene. Ettersom tallene er usikre, velger Legemiddelverket å presentere dette i et intervall, fra en økning på +30 pasienter per år som et minimum til +80 pasienter per år som et maksimum, som vi antar vil representere realistiske ytterpunkter.

Videre er det knyttet stor usikkerhet til hvor stor andel av den totale PPMS-populasjonen som er egnet for behandling med Ocrevus (okrelizumab). Som et konservativt anslag legger Legemiddelverket til grunn en markedsandel på 50 % det første året dersom Ocrevus (okrelizumab) tas i bruk, og deretter en økning på 10 % for hvert år, til hhv. 60 %, 70 %, 80 % og 90 % for årene 2-5.

Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Ocrevus (okrelizumab) i de første fem årene dersom det er en nettoøkning på +30 pasienter per år (som et minimum) er presentert i tabell 38. Dersom Ocrevus (okrelizumab) ikke innføres er antall pasienter som anslått i tabell 39.

Tabell 38: Antall pasienter (+ 30 pasienter, minimum) som er forventet å bli behandlet med okrelizumab over den neste femårs-perioden – dersom legemidlet anbefales brukt

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Ocrevus (okrelizumab)	475	557	670	788	911
BSC	475	423	340	252	159
Totalt	950	980	1010	1040	1070

Tabell 39: Antall pasienter (+30 pasienter, minimum) som er forventet å bli behandlet med okrelizumab den neste femårs-perioden – dersom legemidlet IKKE anbefales brukt

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Ocrevus (okrelizumab)	0	0	0	0	0
BSC	950	980	1010	1040	1070

Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Ocrevus (okrelizumab) i de første fem årene dersom det er en nettoøkning på +80 pasienter per år (som et maksimum) er presentert i Tabell 40. Dersom Ocrevus (okrelizumab) ikke innføres er antall pasienter som anslått i Tabell 41.

Tabell 40: Antall pasienter (+80 pasienter, maksimum) som er forventet å bli behandlet med okrelizumab over den neste femårs-perioden – dersom legemidlet anbefales brukt

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Ocrevus (okrelizumab)	475	587	738	903	1083
BSC	475	443	372	287	187
Totalt	950	1030	1110	1190	1270

Tabell 41: Antall pasienter (+80 pasienter, maksimum) som er forventet å bli behandlet med okrelizumab den neste femårs-perioden – dersom legemidlet IKKE anbefales brukt

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Ocrevus (okrelizumab)	0	0	0	0	0
BSC	950	1030	1110	1190	1270

5.2 ESTIMAT AV KOSTNADSUTVIKLINGEN

Kostnader forbundet med behandling med okrelizumab, samt administrasjon og oppfølging (monitorering) av pasient er beskrevet i kap. 4.1.2 over.

Den årlige legemiddelkostnaden til okrelizumab per pasient er 290.434 NOK (maks AUP inkl. mva.), og utgjør den vesentligste delen av utgiftene. Med LIS-AUP er den årlige legemiddelkostnaden per pasient [REDACTED] NOK (inkl. mva). I tillegg tilkommer kostnader knyttet til administrasjon og oppfølging av pasient, totalt 19.609 NOK (år 1) og 13.376 NOK (resterende år).

For BSC antas ingen videre legemiddelkostnader, men årlige kostnader forbundet med monitorering av pasient med BSC er satt til 3.983 NOK.

Tabell 42: Simulerte behandlingskostnader (NOK) fra år 1 til år 5 (maks AUP inkl. mva)

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Ocrevus (okrelizumab)	310.043	303.810	303.810	303.810	303.810
BSC	3.983	3.983	3.983	3.983	3.983

Tabell 43: Simulerte behandlingskostnader (NOK) fra år 1 til år 5 (LIS-AUP inkl. mva)

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Ocrevus (okrelizumab)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
BSC	3.983	3.983	3.983	3.983	3.983

Tabell 44: Kun legemiddelkostnader (NOK) fra år 1 til år 5 (maks AUP inkl. mva)

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Ocrevus (okrelizumab)	290.434	290.434	290.434	290.434	290.434
BSC	0	0	0	0	0

Tabell 45: Kun legemiddelkostnader (NOK) fra år 1 til år 5 (LIS-AUP inkl. mva)

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Ocrevus (okrelizumab)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
BSC	0	0	0	0	0

5.3 BUDSJETTVERKNING

De estimerte budsjettvirkninger ved innføring av metoden dersom det antas en nettoøkning på +30 pasienter per år (som et minimum) er presentert i tabell 46 (behandlingskostnader inkludert).

Tabell 46: Forventet budsjettvirkning av produkt ved aktuell indikasjon (maks AUP inkl. mva.) (+30 pasienter)

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Ocrevus (okrelizumab) innføres	149.162.350	170.802.040	204.985.205	240.334.867	277.406.503
Ocrevus (okrelizumab) ikke innføres	3 783 850	3 903 340	4 022 830	4 142 320	4 261 810
Budsjettvirkning av anbefaling	145.378.500	166.898.700	200.962.375	236.192.547	273.144.693

De estimerte budsjettvirkninger ved innføring av metoden dersom det antas en nettoøkning på +80 pasienter per år (som et maksimum) er presentert i Tabell 47 (behandlingskostnader inkludert).

Tabell 47: Forventet budsjettvirkning av produkt ved aktuell indikasjon (maks AUP inkl. mva.) (+80 pasienter)

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Ocrevus (okrelizumab) innføres	149.162.350	179.996.000	225.777.737	275.565.538	329.886.170
Ocrevus (okrelizumab) ikke innføres	3 783 850	4 102 490	4 421 130	4 739 770	5 058 410
Budsjettvirkning av anbefaling	145.378.500	175.893.510	221.356.607	270.825.768	324.827.760

Budsjettvirkningen av å innføre Ocrevus (okrelizumab) beregnet med maks AUP (inkl. mva.) er antatt å være mellom ca. 273 millioner og 325 millioner NOK i det femte budsjettåret (behandlingskostnader inkludert).

Dersom kun legemiddelkostnader (maks AUP inkl. mva.) inkluderes i beregningene, er budsjettvirkningen av å innføre Ocrevus (okrelizumab) antatt å være mellom ca. 265 millioner og 315 millioner NOK i det femte budsjettåret.

- Konklusjon budsjettkonsekvenser:

Basert på data og antagelser over, har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Ocrevus (okrelizumab) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på mellom ca. 273 millioner og 325 millioner NOK (inkl mva) i det femte budsjettåret dersom behandlingskostnader inkluderes i beregningene, eller mellom ca. 265 millioner og 315 millioner dersom kun legemiddelkostnaden inkluderes i beregningene.

Med dagens tilbudte LIS-prisrabatt (LIS-AUP) vil total årlig budsjettkonsekvens bli mellom ca. [redacted] og [redacted] NOK (inkl mva.) i det femte budsjettåret dersom behandlingskostnader inkluderes i beregningene. Dersom kun legemiddelkostnaden (LIS-AUP) inkluderes i beregningene, er budsjettvirkningen av å innføre Ocrevus (okrelizumab) antatt å være mellom ca. [redacted] og [redacted] NOK.

Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

6 OPPSUMMERING OG KONKLUSJON

Primær progressiv multippel sklerose (PPMS) er en kronisk alvorlig sykdom der pasientene kan få funksjonssvikt som påvirker dem i svært stor grad. Ingen legemidler kan kurere sykdommen. Fram til nå har det heller ikke vært tilgjengelig noen godkjent aktiv medikamentell behandling mot PPMS, kun symptomlindrende støttebehandling (BSC). Pasienter kan leve mange år med sykdommen, men standardiserte mortalitetsrater for pasienter med MS generelt er høyere enn for den friske befolkningen og MS-pasienter har ca. 8-10 år reduserte leveutsikter.

Ved beregning av alvorlighet er gjennomsnittsalderen satt til 44 år i Roche sin analyse. Legemiddelverket har valgt å bruke gjennomsnittsalderen fra hovedstudien ORATORIO, som var 45 år. Dette tilsier et absolutt prognosetap på ca. 26 QALYs.

Okrelizumab har fått innvilget markedsføringstillatelse og er indisert til behandling av voksne pasienter med tidlig primær progressiv multippel sklerose (PPMS) med hensyn til sykdomsvarighet og grad av funksjonssvikt, og bildediagnostiske funn som er karakteristiske for inflammatorisk aktivitet, og kravet om en dokumentert klinisk relevant effekt anses som oppfylt. Behandling med okrelizumab viste signifikant bedre effekt sammenliknet med placebo (ORATORIO-studien), dvs. en mindre andel av pasientene i okrelizumab-armen hadde vedvarende sykdomsprogresjon gjennom 12 uker sammenliknet med pasientene i placebo-armen (målt som forverring i uførhet etter EDSS-skalaen).

Modellen som er brukt i de helseøkonomiske analysene vurderes som relevant. Legemiddelverket har justert på flere forutsetninger hvorav de viktigste er:

- Behandlingsstopp basert på EDSS-stadium
- Avtakende effekt av okrelizumab fra år 4 (waning)
- Justerte nyttevekter

Som vist i sensitivitesanalysene i kapittel 4.2.3, har inklusjon av livskvalitetstap som følge ULF og fatigue veldig stor påvirkning på resultatet. Klinikere som Legemiddelverket har vært i kontakt med anser disse utfallene som relevante for denne pasientgruppen, men størrelsen på livskvalitetstapet og andelen pasienter som opplever dette er usikkert.

Merkostnaden per vunnet kvalitetsjusterte leveår ligger sannsynligvis i øvre sjikt av det som kan anses som kostnadseffektiv behandling, gitt alvorlighetsgraden for aktuell pasientgruppe og usikkerheten i analysene.

Momenter som kan bidra til at kostnadseffektiviteten er dårligere enn beregnet:

- Langtidseffekten er dårligere enn antatt
- Behandling gis etter at pasienten har progrediert (dvs. ikke lenger inflammatorisk aktivitet), uten at den ekstra behandlingen gir økt klinisk respons
- Behandlingen har liten påvirkning på ULF og fatigue

Momenter som kan bidra til at kostnadseffektiviteten er bedre enn beregnet:

- Langtidseffekten er bedre enn antatt
- Klinisk praksis viser at kortere behandlingstid er det mest plausible, uten at behandlingseffekten blir dårligere

Statens legemiddelverk, 09-05-2018

Elisabeth Bryn (e.f.)
enhetsleder

Elin Bjørnhaug
Leung-Ming Yu
Søren Toksvig Klitkou

REFERANSER

1. 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.
2. Norsk legemiddelhåndbok. *T6.5.1 Multippel sklerose*. 2017 12.09.2017 [cited 2018 2018-02-01]; Available from: <http://legemiddelhandboka.no/Terapi/9813?expand=1>.
3. Helsedirektoratet. *Nasjonalt faglig retningslinje for diagnostikk, attack- og sykdomsmodulerende behandling av multipel sklerose*. 2017 [cited 2018 29-01-2018]; Available from: <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/multipel-sklerose>.
4. MS-forbundet. *Fakta om MS*. 2017 [cited 2018 2018-02-02]; Available from: <http://www.ms.no/fakta-om-ms>.
5. Berg-Hansen, P., et al., *High prevalence and no latitude gradient of multiple sclerosis in Norway*. Mult Scler, 2014. **20**(13): p. 1780-2.
6. Myhr, K.M., et al., *Disability and prognosis in multiple sclerosis: demographic and clinical variables important for the ability to walk and awarding of disability pension*. Mult Scler, 2001. **7**(1): p. 59-65.
7. Smestad, C., L. Sandvik, and E.G. Celius, *Excess mortality and cause of death in a cohort of Norwegian multiple sclerosis patients*. Multiple Sclerosis, 2009. **15**(11): p. 1263-1270.
8. Grytten Torkildsen, N., 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.
9. Marrie, R.A., et al., *Effect of comorbidity on mortality in multiple sclerosis*. Neurology, 2015. **85**(3): p. 240-247.
10. Lunde, H.M.B., et al., *Survival and cause of death in multiple sclerosis: a 60-year longitudinal population study*. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 2017. **88**(8): p. 621-625.
11. Statens legemiddelverk. *Preparatomtale (SPC): Ocrevus*. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004043/WC500241124.pdf.
12. Helsedirektoratet, *Nasjonalt faglig retningslinje for diagnostikk, attack- og sykdomsmodulerende behandling av multipel sklerose*. Nasjonale faglige retningslinjer. Vol. IS: 2637. 2017, Oslo: Helsedirektoratet.
13. Montalban, X., et al., *Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis*. N Engl J Med, 2017. **376**(3): p. 209-220.
14. European Medicines Agency, *Assessment report - Ocrevus*. 2017, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): London.
15. World Health Organization. *International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)*. Available from: <http://www.who.int/ictrp/en/>.
16. Scolding, N., et al., *Association of British Neurologists: revised (2015) guidelines for prescribing disease-modifying treatments in multiple sclerosis*. Practical Neurology, 2015.
17. Hawker, K., et al., *Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial*. Ann Neurol, 2009. **66**(4): p. 460-71.

18. Biogen, *Natalizumab for the treatment of adults with highly active relapsing–remitting multiple sclerosis. Biogen Idec Single Technology Appraisal (STA). Submission to The National Institute for Health and Clinical Excellence.* 2007.
19. Tyas, D., et al., *The Distribution of the Cost of Multiple Sclerosis in the UK: How Do Costs Vary by Illness Severity?* Value in Health, 2007. **10**(5): p. 386-389.
20. Jakubowiak, A.J., et al., *Cost-effectiveness of adding carfilzomib to lenalidomide and dexamethasone in relapsed multiple myeloma from a US perspective.* J Med Econ, 2016. **19**(11): p. 1061-1074.
21. Boye, K.S., et al., *Utilities and disutilities for attributes of injectable treatments for type 2 diabetes.* Eur J Health Econ, 2011. **12**(3): p. 219-30.
22. 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.
23. Doyle, S., A. Lloyd, and M. Davis, *Public perception of atrial fibrillation and treatment-related adverse events in the UK.* Br J Cardiol, 2011. **18**: p. 88-93.
24. Lloyd, A., et al., *Health state utilities for metastatic breast cancer.* British Journal of Cancer, 2006. **95**(6): p. 683-690.
25. Nafees, B., et al., *Health state utilities for non small cell lung cancer.* Health and Quality of Life Outcomes, 2008. **6**: p. 84-84.
26. Svendsen, B., *The cost of multiple sclerosis in Norway (unpublished data).* 2013.
27. Kobelt, G., et al., *Costs and quality of life in multiple sclerosis in Europe: method of assessment and analysis.* Eur J Health Econ, 2006. **7 Suppl 2**: p. S5-13.
28. Svendsen, B., et al., *The cost of multiple sclerosis in Norway.* The European Journal of Health Economics, 2012. **13**(1): p. 81-91.
29. Scalfari, A., et al., *The natural history of multiple sclerosis, a geographically based study 10: relapses and long-term disability.* Brain, 2010. **133**(7): p. 1914-1929.
30. Palace, J., et al., *UK multiple sclerosis risk-sharing scheme: a new natural history dataset and an improved Markov model.* BMJ Open, 2014. **4**(1).
31. Pokorski, R.J., *Long-term survival experience of patients with multiple sclerosis.* J Insur Med, 1997. **29**(2): p. 101-6.
32. Novartis, *Fingolimod for the treatment of highly active relapsing–remitting multiple sclerosis. Manufacturer submission from Novartis.* 2011.
33. Folkehelseinstituttet, *Medicines used for Multiple Sclerosis – A Health Technology Assessment.* 2016.
34. Statens legemiddelverk. *Enhetskostnadsdatabase.* 2018 10.01.2018; Available from: <https://legemiddelverket.no/offentlig-finansiering/dokumentasjon-for-metodevurdering/enhetskostnadsdatabase>
35. Helsedirektoratet, *Innsatsstyrt finansiering 2017.* Vol. 12/2016. 2016, Oslo: Helsedirektoratet.

APPENDIKS 1: ALVORLIGHETSBEREGNINGER

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut i fra dagens behandling med symptomlindrende støttebehandling (BSC).

Legemiddelverkets beregninger tar utgangspunkt i absolutt prognosetap (APT). APT er det gjennomsnittlige helsetapet målt i udiskonterte kvalitetsjusterte leveår (QALYs) som følge av sykdommen/tilstanden uten den nye behandlingen.

Beregningen av absolutt prognosetap skjer i trinn:

- 1) Først defineres gjennomsnittsalder ved behandlingsstart i den aktuelle norske pasientgruppen som er under vurdering for det nye behandlingstilbudet. Vi benevner alderen A. Kilder for alder er i denne metodevurderingen alder fra ORATORIO-studien og tilbakemelding fra norske kliniske eksperter.
- 2) Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALYs (udiskonterte) beregnes for den generelle befolkningen med samme alder som pasientgruppens gjennomsnittsalder. Vi benevner dette $QALY_{SA}$. Vi har brukt dødelighetsdata for den norske befolkningen fra Statistisk sentralbyrå (2016) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre⁵. Dette er kombinert med aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, for beregning av kvalitetsjustert gjenværende levetid for ulike aldre. I påvente av gode norske data har vi brukt svenske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, basert på Sun et al (2012)⁶ og Burström et al (2001)⁷. **Tabell 49**
Fant ikke referanseilden. viser forventede gjenværende kvalitetsjusterte leveår fordelt etter alder hos gjennomsnittsbefolkningen og er basert på kildene nevnt over.
- 3) Gjennomsnittlig prognose for den aktuelle norske pasientgruppen beregnes. Prognosen er forventet gjenværende QALYs (udiskonterte) for pasientgruppen med dagens standardbehandling. Vi benevner dette P_A . Prognosen er basert på simulering av behandling med komparator i den helseøkonomiske modellen i denne metodevurderingen.
- 4) Det absolutte prognosetapet (APT) er forskjellen mellom forventet antall gjenværende QALYs for den generelle befolkningen med samme alder (punkt 2) og forventet antall gjenværende QALYs for pasientgruppen med dagens standardbehandling (punkt 3).
- 5) $APT = QALY_{SA} - P_A$

⁵ SSB. *Dødelighetstabeller, 2016*. Tilgjengelig fra: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode/aar/2017-03-09?fane=tabell&sort=nummer&tabell=297661>

⁶ Sun S, Irestig R, Burstrom B, Beijer U, Burstrom K. Health-related quality of life (EQ-5D) among homeless persons compared to a general population sample in Stockholm County, 2006. *Scand J Public Health*. 2012;40(2):115-25.

⁷ Burström K, Johannesson M, Diderichsen F. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. *Quality of life research*. 2001;10(7):621-35.

Tabell 48: Beregnet alvorlighetsgrad

Alder	A	45
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	QALY _{SA}	30,1
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P _A	4,2
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	APT	25,9

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 26 QALYs.

Forventede gjenværende QALYs i den generelle befolkningen.

Tabellen under (Tabell 49) viser hhv. forventede gjenværende QALYs og (helserelaterte) livskvalitetsvektorer fordelt på alder for den generelle befolkningen. Forventede gjenværende QALYs er basert på dødelighetsdata for norsk befolkning fra Statistisk sentralbyrå (2016) og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne.

I påvente av gode norske tall, er det brukt livskvalitetsvektorer fra to svenske studier (Burstrøm et al (2001) og Sun et al (2012)). I studiene kombineres svenske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, Dolan et al (1997)⁸.

Livskvalitetsvektene for aldersgruppene 21-73 år er hentet fra Sun et al (2012), som er den nyeste av de to svenske studiene samtidig som den har flest respondenter. I denne publikasjonen er ikke livskvalitetsvektorer for de andre aldersgruppene presentert. For aldersgruppen 0-20 år har vi antatt at livskvalitetsvektene er noe høyere enn for aldersgruppen 20-33 år, vi har satt den lik 0,89.

For å få noenlunde jevnstore aldersintervaller har vi etablert en aldersgruppe 74-88 år basert på data fra Burstrøm et al (2001). For denne gruppen har vi beregnet et forenklet veid snitt som gir en livskvalitet på 0,76 (avrundet). Snittberegningen er basert på følgende: For aldersgruppen 74-79 år antar vi en livskvalitet lik 0,79 basert på Burstrøm et al (2001). For aldersgruppen 80-88 år henter vi en livskvalitetsvekt lik 0,74 fra Burstrøm et al (2001).

Dette gir et fall fra 0,80 til 0,76 fra aldersgruppen 55-73 til 74-88 år. Vi antar et tilsvarende (relativt) fall fra aldersgruppen 74-88 år til siste aldergruppe 89-105 år, noe som gir en vekt på ca. 0,72 for denne aldersgruppen.

⁸ Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. Medical care. 1997;35(11):1095-108.

Tabell 49: Forventede gjenværende QALYs og livskvalitetsvekter i den generelle befolkning

Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter	Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter	Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter
0	68,6	0,89	36	37,5	0,85	72	10,9	0,8
1	67,9	0,89	37	36,7	0,85	73	10,3	0,8
2	67,0	0,89	38	35,8	0,85	74	9,7	0,76
3	66,1	0,89	39	35,0	0,85	75	9,2	0,76
4	65,2	0,89	40	34,2	0,85	76	8,6	0,76
5	64,3	0,89	41	33,4	0,85	77	8,1	0,76
6	63,4	0,89	42	32,5	0,85	78	7,6	0,76
7	62,6	0,89	43	31,7	0,85	79	7,1	0,76
8	61,7	0,89	44	30,9	0,85	80	6,6	0,76
9	60,8	0,89	45	30,1	0,82	81	6,1	0,76
10	59,9	0,89	46	29,3	0,82	82	5,7	0,76
11	59,0	0,89	47	28,5	0,82	83	5,2	0,76
12	58,1	0,89	48	27,8	0,82	84	4,8	0,76
13	57,2	0,89	49	27,0	0,82	85	4,4	0,76
14	56,4	0,89	50	26,2	0,82	86	4,0	0,76
15	55,5	0,89	51	25,4	0,82	87	3,7	0,76
16	54,6	0,89	52	24,7	0,82	88	3,4	0,76
17	53,7	0,89	53	23,9	0,82	89	3,1	0,72
18	52,8	0,89	54	23,2	0,82	90	2,8	0,72
19	52,0	0,89	55	22,4	0,8	91	2,5	0,72
20	51,1	0,89	56	21,7	0,8	92	2,3	0,72
21	50,2	0,87	57	20,9	0,8	93	2,1	0,72
22	49,4	0,87	58	20,2	0,8	94	1,9	0,72
23	48,5	0,87	59	19,5	0,8	95	1,7	0,72
24	47,7	0,87	60	18,8	0,8	96	1,6	0,72
25	46,8	0,87	61	18,1	0,8	97	1,4	0,72
26	46,0	0,87	62	17,4	0,8	98	1,3	0,72
27	45,1	0,87	63	16,8	0,8	99	1,2	0,72
28	44,3	0,87	64	16,1	0,8	100	1,1	0,72
29	43,4	0,87	65	15,4	0,8	101	0,9	0,72
30	42,6	0,87	66	14,7	0,8	102	0,8	0,72
31	41,7	0,87	67	14,1	0,8	103	0,8	0,72
32	40,9	0,87	68	13,4	0,8	104	0,7	0,72
33	40,0	0,87	69	12,8	0,8	105	0,4	0,72
34	39,2	0,87	70	12,2	0,8			
35	38,3	0,85	71	11,5	0,8			

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

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

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

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)
