

Hurtig metodevurdering

Okrelizumab (Ocrevus) ved
behandling av relapserende former
for multippel sklerose (RMS).

Vurdering av innsendt
dokumentasjon

24.04.2018

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 relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. Legemiddelverket vurderer ikke den nytte risiko balanse som allerede er utredet under markedsføringstillatelse prosedyre. 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 og sikkerhet ved bruk av okrelizumab i henhold til bestilling: [ID2015_059](#).

Okrelizumab ved behandling relapserende former for multippel sklerose (RMS) og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Roche.

Ocrevus (okrelizumab) er godkjent til behandling av voksne pasienter med relapserende former for multippel sklerose (RMS) med aktiv sykdom definert ved kliniske eller bildediagnostiske funn. Roche har levert en kostnad per QALY-analyse der okrelizumab sammenlignes med fingolimod (Gilenya). LIS-spesialistgruppe for MS har imidlertid plassert okrelizumab i kategori 3 (høyaktiv sykdom).

Legemiddelverket har derfor vurdert om okrelizumab har sammenlignbar effekt og sikkerhet med de legemidlene som er anbefalt i gjeldende LIS-avtale til behandling av høyaktiv sykdom (kategori 3): alemtuzumab (Lemtrada) og natalizumab (Tysabri). Kostnad per QALY-analysen er ikke vurdert av Legemiddelverket.

Okrelizumab til behandling av primær progressiv multippel sklerose (PPMS) vurderes i egen metodevurdering i henhold til bestilling: [ID 2016_100](#).

Bakgrunn

Okrelizumab er et sykdomsmodifiserende legemiddel til behandling av voksne pasienter med relapserende former for multippel sklerose (RMS) med aktiv sykdom definert ved kliniske eller bildediagnostiske funn. Okrelizumab er et monoklonal antistoff som binder seg til CD20 på overflaten til hvite blodceller (B-celler). Det gis som infusjon hver 6. måned etter to innledende doser med to ukers mellomrom. Den generelle kliniske effekten ved behandling av RMS er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse.

Alvorlighet og helsetap

MS er en kronisk nevrologisk sykdom som rammer sentralnervesystemet og som kan gi alvorlig funksjonssvikt og tap av leveår.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Okrelizumab har i to kliniske studier vist signifikant bedre effekt enn interferon beta- 1 (Rebif) på attackreduksjon og bremsing av sykdomsprogresjon. Resultater fra en indirekte sammenligning av studier i en nettverksmetaanalyse har ikke vist at okrelizumab har vesentlig forskjellig effekt og sikkerhet sammenlignet med alemtuzumab og natalizumab.

Sikkerhet

De viktigste og mest rapporterte bivirkningene med okrelizumab er infusjonsreaksjoner (som kløe, utslett, pustevansker) og infeksjoner. Disse forekommer hos mer enn 1 av 10 personer.

Legemiddelverkets samlede vurdering

Legemiddelverket har vurdert at okrelizumab har sammenlignbar effekt og sikkerhet med legemidlene som er anbefalt i gjeldende LIS-avtale for multipel sklerose (MS) til behandling av høyaktiv sykdom (kategori 3): alemtuzumab (Lemtrada) og natalizumab (Tysabri).

Budsjettkonsekvenser

Innføring av okrelizumab vil ikke utvide bruken av sykdomsmodifiserende legemidler ved MS, men ta markedsandeler fra det allerede eksisterende markedet. Siden LIS-avtalen legger til grunn at rimeligste alternativ skal velges, vil innføring av okrelizumab ikke ha budsjettkonsekvenser av betydning.

Innholdsfortegnelse

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
LOGG	7
ORDLISTE	8
1 BAKGRUNN.....	9
1.1 PROBLEMSTILLING.....	9
1.2 MULTIPPEL SKLEROSE	9
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	10
1.4 BEHANDLING AV HØYAKTIV RELAPSERENDE MULTIPPEL SKLEROSE.....	11
1.4.1 <i>Behandling med okrelizumab [9]</i>	11
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i>	12
1.4.3 <i>Komparator</i>	12
1.4.4 <i>Behandling med alemtuzumab (Lemtrada)</i>	12
1.4.5 <i>Behandling med natalizumab (Tysabri)</i>	13
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	14
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	14
2.2 NETTVERKS METAANALYSE	16
2.3 PÅGÅENDE STUDIER.....	19
3 PICO.....	20
3.1 PASIENTPOPULASJON	20
3.2 INTERVENSJON	22
3.3 KOMPARATOR.....	23
3.4 UTFALLSMÅL	23
3.4.1 <i>Effekt</i>	23
3.4.2 <i>Bivirkninger</i>	29
3.5 HELSERELATERT LIVSKVALITET	31
4 LEGEMIDDELVERKETS SAMLEDE VURDERING	31
5 BUDSJETTKONSEKVENSER.....	32

6	APPENDIKS 1: VURDERING AV NMA	33
	VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT).....	36
	REFERANSER.....	38

LOGG

Bestilling:	ID-nr. ID2015_059: ocrelizumab (Ocrevus) til behandling av voksne pasienter med relapserende former for multippel sklerose (RMS) med aktiv sykdom definert ved kliniske eller billediagnostiske funn.
Forslagstiller:	Roche
Legemiddelfirma:	Roche
Preparat:	Ocrevus
Virkestoff:	Okrelizumab
Indikasjon:	Til behandling av voksne pasienter med relapserende former for multippel sklerose (RMS) med aktiv sykdom definert ved kliniske eller bildediagnostiske funn.
ATC-nr:	L04AA36
Prosess	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	23-01-2017
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	16-01-2017
Klinikere kontaktet for første gang	24-01-2018
LIS/HINAS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	23.01.2018
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	30.01.2018
Markedsføringstillatelse	Arbeidet med markedsføringstillatelsen tok lengre tid enn forventet. Norsk markedsføringstillatelse ble gitt 08.01.2018.
Rapport ferdigstilt:	24.04.2018
Saksbehandlingstid:	463 dager hvorav 7 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma.
Saksutredere:	Ashkan Kourdalipour
Kliniske eksperter:	Elisabeth Gulowsen Celius Stein Bjelland Elisabeth Farbu Kjell Morten Myhr
Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarehet 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

ARR	Årlig attackrate
CDI	Bekreftet funksjonshemning forbedring
CDP	Progresjon av funksjonstap
CrI	Kredibilitetsintervaller
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EMA	European Medicines Agency
ICER	Inkrementell kostnad-effekt ratio
IRR	Infusjonsrelatert reaksjon
ITT	Intention-to-treat
LIS	Sykehusinnkjøp HF divisjon legemidler
MS	Multippel sklerose
NMA	Nettverksmetaanalyse
OS	Totaloverlevelse
QALY	Kvalitetsjusterte leveår
PFS	Progresjonsfri overlevelse
PICO	Pasientpopulasjon, intervensjon, komparator og utfallsmål
PPMS	Primær progressiv MS
RMS	Remitting MS
RRMS	Relapsing -remitting MS
SF-36	36-item Short-Form Health Survey
SPMS	Sekundær progressiv MS

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

Ocrevus (okrelizumab) er godkjent til behandling av voksne pasienter med relapserende former for multipel sklerose (RMS) med aktiv sykdom definert ved kliniske eller bildediagnostiske funn. Roche har levert en kostnad per QALY-analyse der okrelizumab sammenlignes med fingolimod (Gilenya). LIS-spesialistgruppe for MS har imidlertid plassert okrelizumab i kategori 3 (høyaktiv sykdom). Legemiddelverket har derfor vurdert om okrelizumab har sammenlignbar effekt og sikkerhet med de legemidlene som er anbefalt i gjeldende LIS-avtale til behandling av høyaktiv sykdom (kategori 3): alemtuzumab (Lemtrada) og natalizumab (Tysabri). Kostnad per QALY-analysen er ikke vurdert av Legemiddelverket. Legemiddelverket mener det ikke er vist at okrelizumab har vesentlig forskjellig effekt eller sikkerhet fra de andre legemidlene som brukes ved høyaktiv sykdom.

1.2 MULTIPPEL SKLEROSE

Multipel sklerose (MS) er en kronisk inflammatorisk neurologisk sykdom som medfører gjentatte angrep med symptomer og neurologiske utfall fra ulike deler av sentralnervesystemet [1]. Sykdommen har en progressiv karakter, og fører til slutt til permanent funksjonshemming og død. Etiologien til MS er fortsatt ikke kjent, men forskning tyder på flere risikofaktorer som for eksempel; røyking, lav eksponering for sollys/lavt vitamin D-nivå, Epstein-Barr-virus og genetisk predisponering.

Vanlig diagnosetidspunkt er omkring 30 års alderen. MS er en sykdom med et uforutsigbart og varierende forløp. Omtrent 85 % av MS-pasientene har relapserende-remitterende MS (RRMS), som innebærer gjentatte angrep som går helt eller delvis tilbake. Disse angrepene varer i minst 24 timer med fravær av feber og infeksjoner, og oppstår i gjennomsnitt en eller to ganger i året der det assosieres med inflammasjon og utvikling av nye lesjoner. Etterhvert, ofte etter 15 - 20 år, vil mange med RRMS få en gradvis forverring med økende funksjonstap med eller uten angrep, dette kalles sekundær progressiv MS (SPMS). Per i dag finnes det ingen kliniske, immunologiske, patogenetiske eller MR- kriterier for overgangen fra RRMS til SPMS, noe som betyr at SPMS ofte blir diagnostisert i etterkant, basert på sykdomshistorien [2, 3]. Når sykdommen går over i den progressive fasen reduseres inflammatorisk aktivitet. Begrepet relapserende MS (RMS) omfatter pasienter med enten RRMS, eller SPMS med angrep [4].

En liten gruppe (ca. 10 %) følger et forløp med gradvis forverring uten angrep. Dette kalles primær progressiv MS (PPMS). Diagnosen for PPMS stilles ut fra at det foreligger minst ett års sykehistorie med en progredierende utvikling av utfall fra sentralnervesystemet samt funn ved MR-undersøkelse og eventuelt analyser av ryggmargsvæske.

Det er høyere MS-insidens og prevalens hos kvinner enn hos menn. Sykdomsprevalens i Norge estimeres å være cirka 150-200 tilfeller per 100.000 innbyggere. Cirka 11 000 personer lever per i dag med påvist MS i Norge, og ca. 300- 400 nye personer får diagnosen hvert år [5-8].

Denne metodevurdering gjelder pasienter med høyaktiv RMS, siden LIS-spesialistgruppe for MS har plassert okrelizumab i kategori 3 (høyaktiv sykdom).

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

MS er en alvorlig, kronisk nevrologisk sykdom som rammer sentralnervesystemet og som kan gi alvorlig funksjonssvikt og tap av leveår.

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Dette kriteriet får kun betydning dersom kostnadseffektivitet er dokumentert ved en kostnad-effekt analyse. Denne metodevurderingen er avgrenset til å vurdere om okrelizumab har sammenlignbar effekt og sikkerhet med komparator. Legemiddelverket har derfor ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

1.4 BEHANDLING AV HØYAKTIV RELAPSERENDE MULTIPPEL SKLEROSE

1.4.1 Behandling med okrelizumab [9]

- Indikasjon

Okrelizumab er indisert til behandling av voksne pasienter med relapserende former for multipel sklerose (RMS) med aktiv sykdom definert ved kliniske eller bildediagnostiske funn.

Okrelizumab er også godkjent til behandling av tidlig primær progressiv multipel sklerose (PPMS). Denne indikasjonen metodevurderes i egen rapport.

- Virkningsmekanisme

Okrelizumab er et 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.

- Dosering

Den innledende dosen på 600 mg gis som to separate intravenøse infusjoner; først som en infusjon på 300 mg, etterfulgt av en ny infusjon på 300 mg to uker senere. De påfølgende dosene gis som enkeltstående intravenøse infusjoner på 600 mg hver 6. måned. Den første påfølgende dosen på 600 mg skal administreres seks måneder etter den første infusjonen av innledende dose. Det skal være et minimumsintervall på 5 måneder mellom hver dose med okrelizumab.

- Bivirkninger

De vanligste bivirkningene var infusjonsrelaterte reaksjoner (IRR), nasofaryngitt, øvre luftveisinfeksjon, influensa, hodepine, redusert immunoglobulin M i blodet, og urinveisinfeksjon hos pasienter som ble behandlet med okrelizumab.

Symptomer på IRR kan oppstå i løpet av enhver infusjon, men har hyppigst blitt rapportert under den første infusjonen. IRR kan oppstå opptil 24 timer etter en infusjon. Disse reaksjonene kan vise seg som kløe, utslett, urtikaria, erytem, halsirritasjon, orofaryngeal smerte, dyspné, faryngealt eller laryngealt ødem, rødme, hypotensjon, pyreksi, fatigue, hodepine, svimmelhet, kvalme og takykardi.

Okrelizumab må ikke brukes av pasienter med aktive infeksjoner eller alvorlig svekket immunforsvar eller hos pasienter med kreft.

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Det er utarbeidet nasjonale retningslinjer, sist oppdatert 30.05.2017, for diagnostikk, attack- og sykdomsmodulerende behandling av multipel sklerose [2]. Behandlingsretningslinjer for MS er også beskrevet i Norsk MS-veileder [5]. Målet med behandlingen av MS er å forbedre livskvaliteten, redusere varighet og hyppighet av sykdomsattakker og dermed potensielt hindre progressiv utvikling av funksjonssvikt. Tidlig diagnosestilling og tidlig igangsetting av sykdomsmodulerende (forebyggende) behandling er viktig for å begrense omfanget av permanent funksjonsnedsettelse.

I de nasjonale retningslinjene er høy-aktiv sykdom definert som sykdom hvor det foreligger ett eller flere attack siste år, samt en eller flere demografiske, kliniske eller MR-markører som kan indikere dårligere prognose. Slike faktorer kan eksempelvis være ung alder ved debut, frekvens eller alvorlighet av attack, restsymptomer etter attack, samt omfang av funn ved MR (antall, volum og områder av lesjoner, kontrastlesjoner, T1-hypodense-lesjoner ("black holes") eller tegn til atrofi) [2].

Pasienter som nylig har hatt attack eller fått påvist sykdomsaktivitet ved MR-undersøkelse bør uten forsinkelse tilbys sykdomsmodulerende legemiddelbehandling. Dette vil ifølge klinikere gjelde både pasienter med RRMS og pasienter SPMS. Overgangen fra RRMS til SPMS er glidende, og det er oftest vanskelig å avgjøre når sykdommen må oppfattes være over i en sikker sekundærprogressiv fase. De aller fleste av disse pasientene står allerede på behandling for RRMS, mange på høy-aktiv behandling etter eskalering gjennom mange års aktiv sykdom, og der denne behandlingen ofte kontinueres langt inn i en sekundærprogressiv fase (SPMS). Det vil imidlertid som regel ikke byttes til høy-effektiv behandling ved mistanke om SPMS, dersom det ikke har vært kliniske eller MR-messige holdepunkter for aktiv inflammasjon/atakker talende for mer intensiv behandling, ifølge klinikere som Legemiddelverket har kontaktet.

Det er LIS-avtale for sykdomsmodifiserende legemidler ved MS. LIS-MS spesialistgruppe har plassert følgende legemidler i kategori 3 (høyaktiv sykdom, infusjon og peroral behandling): alemtuzumab (Lemtrada), natalizumab (Tysabri), okrelizumab (Ocrevus) og kladribin (Mavenclad). Metodevurdering for kladribin pågår, og det er ikke besluttet om denne metoden kan tas i bruk eller ikke i spesialisthelsetjenesten.

De administrerende direktørene i helseregionene har vedtatt å benytte LIS-MS spesialistgruppens anbefalinger som instruks i egne helseforetak. Instruksen betyr at rimeligste alternativ skal velges blant de ulike behandlingsalternativene.

1.4.3 Komparator

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at relevant komparator for denne metodevurderingen er alemtuzumab og natalizumab.

1.4.4 Behandling med alemtuzumab (Lemtrada)

- Indikasjon
Alemtuzumab er indisert hos voksne pasienter med RRMS med aktiv sykdom definert ved kliniske eller bildediagnostiske funn.
- Virkningsmekanisme

Alemtuzumab er et monoklonalt antistoff som bindes til proteinet CD52 på celleoverflaten til lymfocytter og som forårsaker celledød.

- **Dosering**
Anbefalt dose er 12 mg/dag administrert som intravenøs infusjon i 2 behandlingssykluser med 12 måneders mellomrom. I første behandlingssyklus administreres infusjonen i fem påfølgende dager, og i andre behandlingssyklus i tre påfølgende dager. Inntil 2 tilleggs-sykluser kan administreres ved behov, minst 12 måneder etter siste behandlingssyklus.
- **Bivirkninger**
De vanligste bivirkningene (hos $\geq 20\%$ av pasientene) var utslett, hodepine, feber og luftveisinfeksjoner. Alemtuzumab kan føre til antistoffdannelse og økt risiko for autoimmunmedierte lidelser som immunologisk trombocytopeni (ITP), thyroideasykdommer eller i sjeldne tilfeller nefropatier, f.eks. antiglomerulær basalmembransykdom (anti-GBM-sykdom).

Det henvises til preparatomtalen for utfyllende informasjon om behandling og sikkerhetsprofil for alemtuzumab [10].

1.4.5 Behandling med natalizumab (Tysabri)

- **Indikasjon**
Natalizumab er indisert som sykdomsmodifiserende monoterapi hos voksne med svært aktiv relapserende remitterende multippel sklerose for følgende pasientgrupper:
 - Pasienter med svært aktiv sykdom til tross for et fullstendig og adekvat behandlingsregime med minst én sykdomsmodifiserende behandling eller
 - Pasienter med raskt utviklende, alvorlig, relapserende remitterende multippel sklerose, definert ved to eller flere funksjonsnedsettende anfall i løpet av ett år, og med én eller flere gadoliniumladende lesjoner påvist ved MRI av hjernen eller en signifikant økning i T2 lesjonmengden sammenlignet med tidligere MRI av nyere dato.
- **Virkningsmekanisme**
Natalizumab er et monoklonalt antistoff som bindes til proteinet « $\alpha 4\beta 1$ integrin» på celleoverflaten til hvite blodceller. Dette hindrer de hvite blodcellene fra å bevege seg fra blodet og over i hjernevevet slik at inflammasjon og nerveskade forårsaket ved MS reduseres.
- **Dosering**
300 mg administreres ved intravenøs infusjon én gang hver 4. uke. Fortsatt behandling må revurderes nøye hos pasienter som ikke viser tegn på terapeutisk nytte av behandlingen etter 6 måneder. Fortsatt behandling etter >2 år bør kunne overveies etter revurdering av nytte-risikoforholdet.
- **Bivirkninger**
De hyppigst rapporterte bivirkningene inkluderer urinveisinfeksjoner, nasofaryngitt, utslett, hodepine, svimmelhet, kvalme, leddsmertor, feber og utmattelse. Natalizumab kan øke risikoen for infeksjoner, inkludert hjerneinfeksjonen progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), en potensielt dødelig infeksjon forårsaket av JC-viruset.

Det henvises til preparatomtalen for utfyllende informasjon om behandling og sikkerhetsprofil for natalizumab [11].

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Dokumentasjonspakken for klinisk effekt og sikkerhet består av 2 kliniske studier som utgjør studieprogrammet OPERA. OPERA I og II er to identiske studier hos pasienter med attakkvis MS som ligger til grunn for produktets markedsføringstillatelse [12].

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

Følgende studier ble identifisert, og er relevante for metodevurderingen; OPERA I og II.

Effekt og sikkerhet av okrelizumab ble vurdert i to randomiserte, dobbeltblinde, dobbeldummy, aktivt komparator-kontrollerte kliniske studier (OPERA I og II) med identisk design, hos pasienter med relapserende former for MS (i samsvar med McDonald-kriterier 2010) [13] og tegn på sykdomsaktivitet (definert ved kliniske eller bildediagnostiske funn) innen de siste to årene. Okrelizumab ble sammenlignet med subkutan interferon beta-1a. OPERA I og II inkluderte henholdsvis 821 og 835 pasienter i alderen 18-55 år og begge studiene pågikk i 96 uker.

Tabell 1: Oversikt over relevante, innsendte studier.

Studie (akronym, id nr.)	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning/kontrollarmen	Primære utfallsmål	Sekundære utfallsmål
OPERA I ([12])	Pasienter med relapserende former for MS (n=821) Alder:18-55	300 mg okrelizumab (2x 300 mg administrert med 2 ukers mellomrom hver 6. måned) (N= 410)	Subkutant interferon beta-1a. (n=411)	Årlig attackrate (ARR) ved uke 96	Andel pasienter med 12-ukers og 24-ukers bekreftet progresjon av funksjonstap. Andel pasienter som var fri for tilbakefall ved 96 uker. Andel pasienter uten tegn på sykdomsaktivitet. MR-endepunkter.
OPERA II ([12])	Pasienter med relapserende former for MS (n=835) Alder:18-55	300 mg okrelizumab (2x 300 mg administrert med 2 ukers mellomrom hver 6. måned) (N= 417)	Subkutant interferon beta-1a. (n=418)	Årlig attackrate (ARR) ved uke 96	Andel pasienter med 12-ukers og 24-ukers bekreftet progresjon av funksjonstap. Andel pasienter som var fri for tilbakefall ved 96 uker. Andel pasienter uten tegn på sykdomsaktivitet. MR-endepunkter.

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

OPERA studiene er to randomiserte, dobbeltblinde, dobbeldummy, aktiv komparator-kontrollerte kliniske studier med identisk design, hos pasienter med relapserende former for MS (i samsvar med McDonald-kriterier 2010). Dobbeldummy design er brukt for å sikre blinding, siden intervensjon og komparator har ulike doseringshyppighet og administrasjon. Utfallsmålene som er brukt er relevante og er i henhold til EMAs retningslinjer for kliniske studier av legemidler til behandling av RMS [4] .

God randomiseringsprosedyre har sikret at prognostiske faktorer, bl.a. EDSS-skår og pasienter som ikke tidligere har mottatt sykdomsmodifiserende behandling, var likt fordelt mellom behandlingsarmene.

Analyser av data fra studien er basert på ITT (intention-to-treat) populasjon, dvs. at alle randomiserte pasienter var inkludert i analysen. Studiene inkluderte pasienter med aktiv sykdom. Dette inkluderte både pasienter som var naive overfor aktiv behandling og tidligere behandlede pasienter med utilstrekkelig respons, som definert ved kliniske eller bildediagnostiske funn.

Det er en styrke at det er brukt aktiv komparator i kontrollarmen (interferon beta – 1a) istedenfor placebo. Dette gjør det mulig å vurdere effekten av okrelizumab sammenlignet med andre behandlingsoalternativer for pasienter med RMS.

2.2 NETTVERKS METAANALYSE

Direkte sammenliknende studier mellom okrelizumab og andre godkjente legemidler enn interfeon beta 1a til behandling av RMS er ikke funnet. Det er derfor gjennomført en indirekte sammenlikning mot andre relevante sykdomsmodifiserende legemidler til behandling av RRMS og placebo.

Det er utført litteratursøk med følgende kriterier:

Tabell 2: litteratursøk med inklusjon og eksklusjonskriterier.

	Inclusion Criteria	Exclusion Criteria
Population	<ul style="list-style-type: none"> • Adults • Patients with relapsing forms of MS • Trials of mixed populations of RRMS and SPMS where <50% have SPMS 	Exclude trials >50% SPMS, PPMS and/or PRMS
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> • Ocrelizumab (600 mg q6m) • IFNB-1a (subcutaneous (22-44 mcg TIW) or intramuscular (30 mcg QW)); • IFNB-1b (250-500 mcg EOD); • Pegylated interferon (125mg q2w); • Glatiramer acetate (20mg QD, 40mg TIW); • Natalizumab (300 mg q4w); • Teriflunomide (7 or 14 mg QD); • Fingolimod (0.5 mg QD); • Dimethyl fumarate (240 mg BID); • Daclizumab (150 q4w) • Alemtuzumab (12 mg for 5 days at start and 3 days at year end); • Cladribine (3.5 mg/kg or 5.25 mg/kg cumulative doses). 	
Comparators*	<ul style="list-style-type: none"> • Placebo • IFNB-1a (subcutaneous (22-44 mcg TIW) or intramuscular (30 mcg QW)) • IFNB-1b (250-500 mcg EOD) • Pegylated interferon (125mg q2w) • Glatiramer acetate (20mg QD, 40mg TIW) • Natalizumab (300 mg q4w) • Teriflunomide (7 or 14 mg QD) • Fingolimod (0.5 mg QD) • Dimethyl fumarate (240 mg BID) • Daclizumab (150 q4w) • Alemtuzumab (12 mg for 5 days at start and 3 days at year end) • Cladribine (3.5 mg/kg or 5.25 mg/kg cumulative doses) 	
Outcomes	<p>Clinical efficacy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Annualized relapse rate~ • Relapse free proportion~ • Disability progression (12-week confirmed)~ 	

	Inclusion Criteria	Exclusion Criteria
	<ul style="list-style-type: none"> • Disability progression (24-week confirmed) ~ • Gadolinium-enhancing T1 lesions (number) • T2 lesions (volume) • Proportion of patients NEDA (+definition) ~ <p>Safety:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Any adverse events • Serious adverse events~ • Discontinuations due to adverse events~ • All-cause discontinuation~ • Mortality • Infections • Malignancies <p>Quality of Life:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SF-36~ • EQ-5D~ 	
Study design	Randomized controlled trials with a minimum duration of 12 weeks	Trials less than 12 weeks in duration

Relevante databaser ble anvendt for litteratursøket. Inklusjons- og eksklusjonskriterier ble definert i protokollen.

Gjennom nettverksmetaanalysen (NMA) sammenliknes okrelizumab med de overfor nevnte legemidler på følgende utfall for effekt og sikkerhet:

- Årlig attackrate (ARR),
- Bekreftet progresjon av funksjonstap (CDP) ved 12 uker,
- Bekreftet progresjon av funksjonstap (CDP) ved 24 uker,
- Andelen attackfrie pasienter
- Alvorlige bivirkninger
- All årsak for seponering av behandling
- Seponering på grunn av uønskede hendelser (behandlingsfravall)

Følgende data ble ikke vurdert i analysen:

- Dødelighet
- Livskvalitet
- Pasienttilfredshet

Det ble funnet 46 studier som oppfylte inklusjonskriteriene. Av disse ble 13 studier ekskludert fra analysen, enten fordi det var brukt andre doseringer enn det som er godkjent i preparatomtalen eller fordi behandlingsvarigheten var mindre enn 48 uker.

Legemiddelverkets vurdering:

Legemiddelverket har vurdert innsendt nettverksmetaanalyse etter ISPOR guidelines og PRISMA extension statement, se Appendiks 1 vurdering av nettverksmetaanalyse.

Oppsummert vurderer Legemiddelverket at pasientpopulasjon, inkluderte legemidler og utfallsmål er relevante for denne metodevurderingen og at evidensgrunnlaget er godt dokumentert.

Nettverksmetaanalysen gir imidlertid ikke entydig svar på relativ effekt og sikkerhet av okrelizumab sammenlignet med andre sykdomsmodifiserende legemidler til behandling av RMS. Spredningsmålene er vide, og overlapper mellom behandlingene. Legemiddelverket har også sett på en annen publisert NMA hvor tilsvarende pasientpopulasjon og de samme legemidler er vurdert [14]. Resultatene fra denne NMA er sammenfallende med resultatene fra innsendt NMA. Legemiddelverket vurderer at samlet dokumentasjon, både publisert og innsendt NMA, er tilstrekkelig for å anta at okrelizumab ikke har vesentlig forskjellig effekt og sikkerhet sammenlignet med alemtuzumab og natalizumab.

2.3 PÅGÅENDE STUDIER

- A Study of Ocrelizumab in Participants With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) Who Have Had a Suboptimal Response to an Adequate Course of Disease-Modifying Treatment (DMT)
- 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)
- A Study of Ocrelizumab in Comparison With Interferon Beta-1a (Rebif) in Participants With Relapsing Multiple Sclerosis
- Tolerability and Safety of Switching From Rituximab to Ocrelizumab in Patients With Relapsing Forms of Multiple Sclerosis
- A Study to Evaluate the Effects of Ocrelizumab on Immune Responses In Participants With Relapsing Forms of Multiple Sclerosis

3 PICO¹

3.1 PASIENTPOPULASJON

Norsk klinisk praksis

Norske MS-pasienters alder ved diagnosetidspunktet er i gjennomsnitt ca. 35 år, og omtrent dobbelt så mange kvinner som menn får diagnosen. Når diagnosen er stilt, vil vanligvis behandling med sykdomsmodifiserende legemidler påbegynnes i løpet av få måneder [15].

Okrelizumab er plassert i kategori 3 i LIS-anbudet av LIS spesialistgruppen, det vil si at okrelizumab skal brukes hos pasienter med høyaktiv sykdom i norsk praksis.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Populasjonen i OPERA-studiene var voksne pasienter med relapserende former for MS.

Gjennomsnittsalderen i studiene var rundt 37 år, og omtrent 2/3 var kvinner. Inklusjonskriteriene begrenset aldersgruppen til maksimalt 55 år, og dette var begrunnet med at man ville unngå forstyrrelser ved nevrologiske forhold som ofte forekommer hos eldre pasienter, som for eksempel mikrovaskulær sykdom. Cirka 73% av pasientene hadde ikke mottatt sykdomsmodifiserende behandling for MS de siste to årene før randomiseringen. Studiedeltakerne hadde varierende grad av sykdomsaktivitet og alvorlighetsgrad (EDSS-score² på 0 - 5,5). Baselinekarakteristika for pasientpopulasjonen er vist i Tabell 3.

¹ Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

² EDSS-skår: et mål på pasientens grad av uførhet ved MS. EDSS måler grad av uførhet i 8 funksjonelle systemer, og gir en skår fra 0 (ingen uførhet) til 10 (død som følge av MS).

Tabell 3: Baselinekarakteristika for populasjonen i OPERA studiene.

	Studie 1		Studie 2	
Studienavn	WA21092 (OPERA I) (n=821)		WA21093 (OPERA II) (n=835)	
Studiedesign				
Studiepopulasjon	Pasienter med relapserende former for MS			
Sykdomshistorie ved screening	Minst to tilbakefall innen de to siste årene, eller ett tilbakefall innen det siste året, inklusiv EDSS* mellom 0 og 5,5			
Studiens varighet	2 år			
Behandlingsgrupper	Gruppe A: Ocrevus 600 mg Gruppe B: interferon beta-1a 44 mikrog s.c. (IFN)			
Egenskaper ved baseline	Ocrevus 600 mg (n=410)	IFN 44 mikrog (n=411)	Ocrevus 600 mg (n=417)	IFN 44 mikrog (n=418)
Gjennomsnittsalder (år)	37,1	36,9	37,2	37,4
Aldersspredning (år) ved inklusjon	18-56	18-55	18-55	18-55
Kjønnsfordeling (% menn/% kvinner)	34,1/65,9	33,8/66,2	35,0/65,0	33,0/67,0
Gjennomsnittlig/median sykdomsvarighet etter diagnose (år)	3,82/1,53	3,71/1,57	4,15/2,10	4,13/1,84
Pasienter som ikke tidligere har mottatt sykdomsmodifiserende behandling (%)**	73,4	71,0	72,7	74,9
Gjennomsnittlig antall tilbakefall det siste året	1,31	1,33	1,32	1,34
Andelen av pasienter med Gd-forsterkende T1-lesjoner	42,5	38,1	39,0	41,4
Gjennomsnittlig EDSS*	2,82	2,71	2,73	2,79

* «Expanded Disability Status Scale»

** Pasienter som ikke var behandlet med noen form for legemidler mot MS de siste 2 årene før randomiseringen.

Legemiddelverkets vurdering

Pasientpopulasjonen var godt balansert mellom de ulike behandlingsgruppene i studien, og var generelt lik den som kan forventes i norsk klinisk praksis, både med hensyn på alder, tid siden diagnose og grad av uførhet målt ved EDSS-skåre. For å bli inkludert i studien ble MS-diagnosen stilt etter McDonald's-kriteriene fra 2010.

Okrelizumab har godkjent indikasjon for RMS med aktiv sykdom, mens LIS spesialistgruppe har plassert okrelizumab i kategori 3 høyaktiv sykdom (HDA).

HDA var en predefinert subgruppe i OPERA I og II, og resultatene i denne populasjonen ble undersøkt. HDA-populasjonen var definert som: *Pasienter behandlet med intefroner eller glatirameracetat i minst 1 år OG som hadde minst ett tilbakefall i siste året OG som hadde minst ni T2-hyperintensjonslesjoner eller minst én Gd-forsterkende T1-lesjon.*

I nettverksmetaanalysen er effektanalysene gjort på ITT-populasjonen i de inkluderte studiene, og på subgruppen med HDA. HDA var definert som i OPERA I og II studiene.

Definisjonen av HDA som benyttes i norsk klinisk praksis (kapittel **Feil! Fant ikke referanseilden.**) er noe videre enn den som ble benyttet i OPERA, med en større grad av subjektive vurderinger fra behandlende lege. Det er derfor sannsynlig at noen pasienter som klassifiseres som HDA i norsk klinisk praksis kan falle utenfor HDA-subgruppen i OPERA-analysen.

3.2 INTERVENSJON

Norsk klinisk praksis

Det antas at okrelizumab vil bli gitt i henhold til preparatomtalen som en innledende dose på 600 mg som to separate intravenøse infusjoner; først som en infusjon på 300 mg, etterfulgt av en ny infusjon på 300 mg to uker senere. De påfølgende dosene med okrelizumab gis som enkeltstående intravenøse infusjoner på 600 mg hver 6. måned. Det skal være et minimumsintervall på 5 måneder mellom hver dose med okrelizumab.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

I OPERA studiene fikk pasientene i intervensjonsarmen okrelizumab 600 mg hver 6. måned: Første dose som 2 x 300 mg intravenøse infusjoner, administrert med 2 ukers mellomrom, og påfølgende doser ble administrert som en enkelt 600 mg intravenøs infusjon.

I nettverksmetaanalysen er okrelizumab 600 mg benyttet som intervensjon.

Legemiddelverkets vurdering

I den innsendte dokumentasjonen ble okrelizumab brukt i henhold til godkjent preparatomtale, og forventet klinisk praksis.

3.3 KOMPARATOR

Norsk klinisk praksis

I LIS-avtalen for 2018 er sykdomsmodifiserende legemidler til behandling av MS kategorisert i tre grupper, avhengig av sykdomsaktivitet og administrasjonsform [16]. I kategori 3 (høyaktiv sykdom, infusjon og peroral behandling) er det i dag to legemidler – alemtuzumab og natalizumab – som er henholdsvis første- og andrevalg. Behandlende lege skal i utgangspunktet velge det rimeligste alternativet i den aktuelle legemiddelkategorien, men kan avvike fra denne rangeringen dersom medisinske årsaker taler for det.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

I OPERA studiene ble okrelizumab sammenlignet med interferon beta-1a (IFN). I nettverksmetaanalysen er alle godkjente sykdomsmodifiserende legemidler til behandling av RRMS inkludert, herunder alemtuzumab og natalizumab.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener at ettersom okrelizumab er plassert i kategori 3 i LIS-anbudet, er de to legemidlene som befinner seg i denne kategorien – alemtuzumab og natalizumab – de behandlingstilbudene som i størst grad vil fortrenkes ved å innføre okrelizumab i behandlingstilbudet. Nettverksmetaanalysen muliggjør en indirekte sammenligning mellom okrelizumab og disse to.

Kladribin (Mavenclad) fikk markedsføringstillatelse i Europa i oktober 2017, og kan også være aktuell for denne pasientpopulasjonen. Metodevurdering for kladribin pågår, og det er ikke besluttet om denne metoden kan tas i bruk eller ikke i spesialisthelsetjenesten. Kladribin er derfor ikke vurdert som aktuell komparator i metodevurderingen av okrelizumab.

3.4 UTFALLSMÅL

3.4.1 Effekt

De viktigste effektutfallsmålene fra OPERA I og II-studiene er gjengitt under.

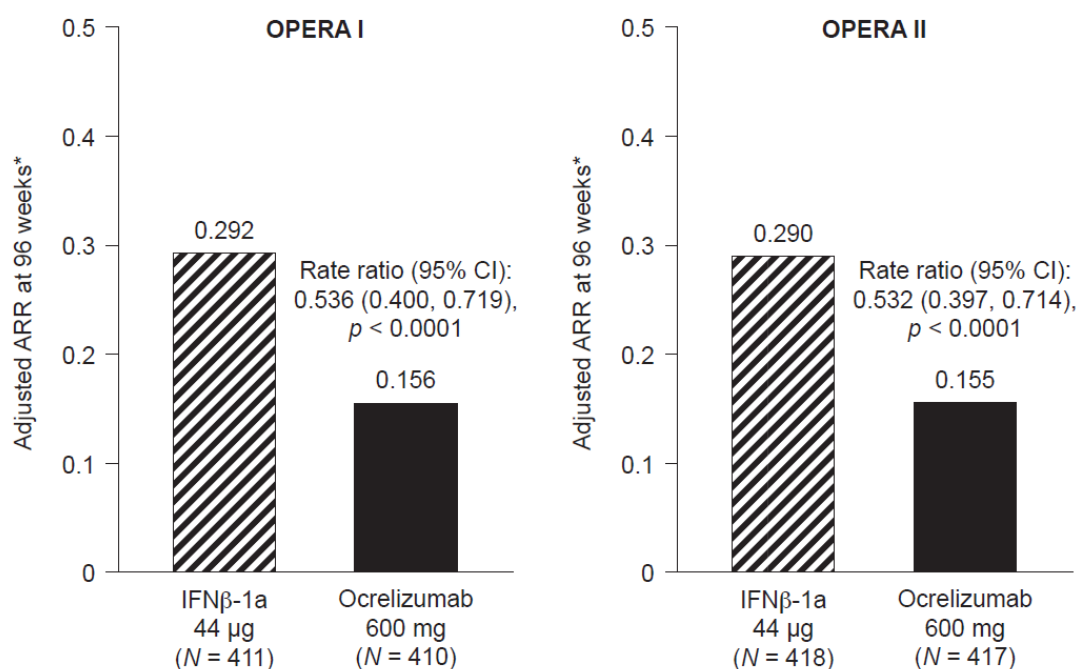
Innsendt klinisk dokumentasjon

Primært utfallsmål i OPERA I og II: årlig attackrate (ARR)

Det primære endepunktet i OPERA I og II-studiene var årlig attackrate (annualized relapse rate – ARR), definert som gjennomsnittlig antall angrep pasientene opplevde per år i løpet av studieperioden. Angrep ble definert som nye eller forverrede nevrologiske symptomer som oppfylte følgende kriterier:

- Tilbakefall som bare skyldes multipel sklerose i fravær av feber eller infeksjon vedvarende symptomer i over 24 timer
- Og som kom umiddelbart etter en stabil eller forbedrende neurologisk tilstand i minst 30 dager
- Objektiv neurologisk forverring som var i samsvar med en økning på minst et halvt trinn på EDSS-skalaen, 2 poeng i ett funksjonelt system i EDSS eller 1 poeng i hvert av to eller flere funksjonelle systemer i EDSS.

Ocrelizumab viste 46 % og 47 % relativ reduksjon i årlig attackrate (ARR) sammenliknet med interferon beta-1a over en toårsperiode i OPERA I og OPERA II, (henholdsvis $p < 0.0001$ og $p < 0.0001$).



Figur 1: Resultater av primære endepunkt (ARR).

Sekundære utfallsmål i OPERA I og II-studien

Totalt ble det analysert ti utfallsmål i studiene i en hierarkisk rekkefølge. Det første sekundære utfallsmålet ble evaluert bare hvis det primære effektpunktet nådde statistisk signifikant forskjell. Etter det ble hvert utfallsmål evaluert i rekkefølge, gitt at utfallsmålet foran viste en statistisk signifikant forskjell.

Resultatene for sekundære utfallsmål er oppsummert under:

- 40 % relativ risikoreduksjon i bekreftet progresjon av funksjonstap (CDP) etter 12 uker sammenliknet med interferon beta-1a i en samlet analyse av OPERA I og OPERA II, målt ved EDSS ($p = 0,0006$).

- Henholdsvis 94 % og 95 % relativ reduksjon i det totale antallet T1-gadoliniumladende lesjoner sammenlignet med interferon beta-1a i henholdsvis OPERA I og OPERA II (p <0,0001 og p <0,0001).
- Henholdsvis 77 % og 83 % relativ reduksjon i det totale antall nye og/eller forstørrede T2-lesjoner sammenlignet med interferon beta-1a i henholdsvis OPERA I og OPERA II (p <0,0001 og p <0,0001).
- Henholdsvis 64 % og 89 %¹ relativ økning i andel pasienter med NEDA (andel pasienter uten tegn på sykdomsaktivitet) over 96 uker, sammenlignet med interferon beta-1a i henholdsvis OPERA I og OPERA II (p <0,0001 og p <0,0001).

¹ Ikke-bekreftet p-verdianalyse, ikke en del av det pre-spesifiserte test-hierarkiet.

Selv om okrelizumab har vist bedre effekt enn interferon beta-1a på nesten alle utfallsmål i OPERA-studiene, var det allikevel noen sekundære endepunkter hvor det ikke ble vist statistisk signifikante forskjeller. Som følge av den hierarkiske testprosedyren var de sekundære endepunktene som ikke viste statistisk signifikante forskjeller mellom okrelizumab og interferon beta-1a: forskjell i CDI (Confirmed disability improvement) i OPERA II, forskjell i prosentvis endring i hjernevolum (BVL) i OPERA II og forskjell i gjennomsnittlig endring av helserelatert livskvalitet målt ved SF-36, fysisk komponent (PCS). Videre var forbedringen i MS-funksjonell komposittskala (MSFC) observert for okrelizumab i OPERA I ikke statistisk signifikant.

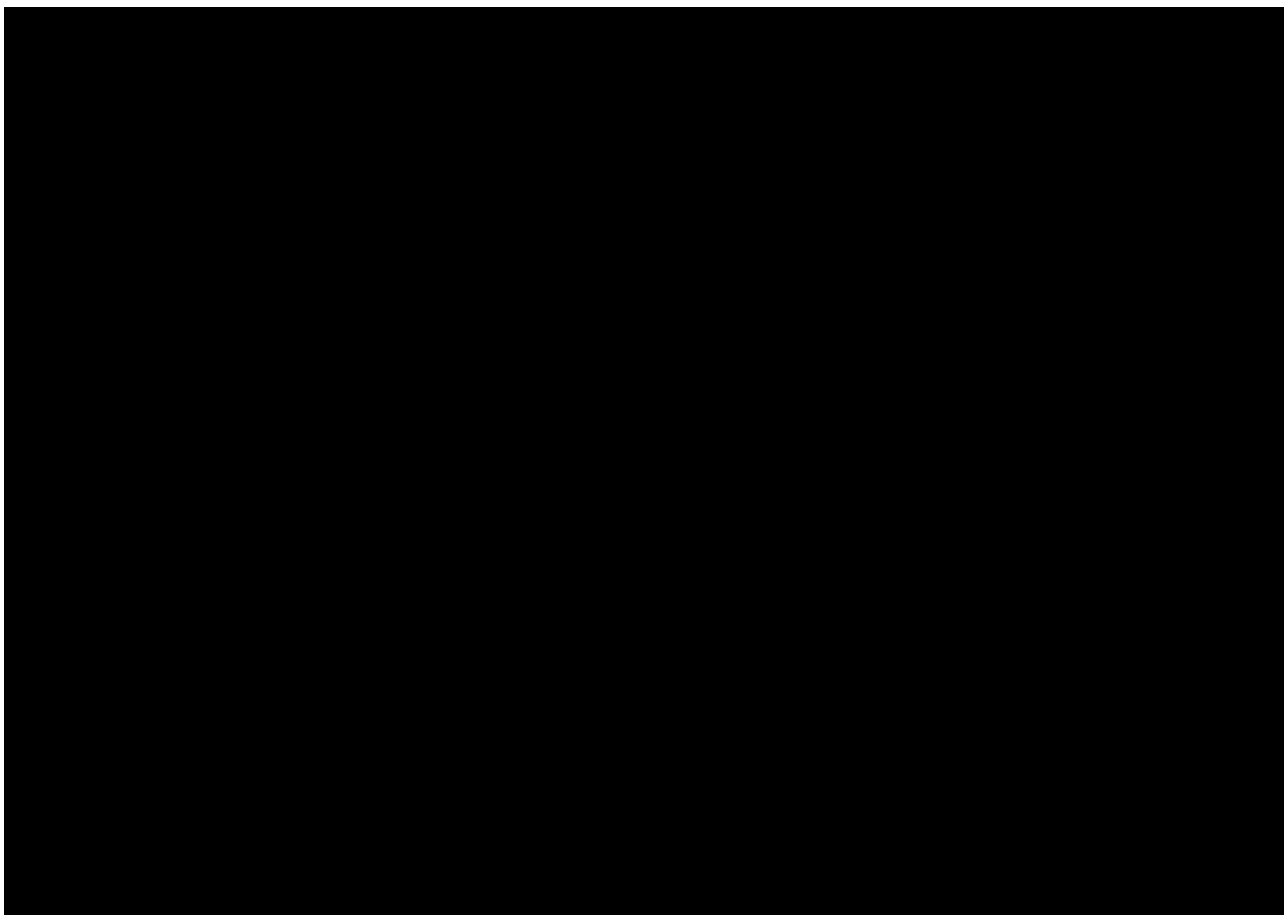
Tabell 4: viktige kliniske endepunkter og MR-endepunkter fra studie OPERA I og OPERA II.

Endepunkter	Studie 1: WA21092 (OPERA I)		Studie 2: WA21093 (OPERA II)	
	Ocrevus 600 mg (n=410)	IFN 44 mikrog (n=411)	Ocrevus 600 mg (n=417)	IFN 44 mikrog (n=418)
Kliniske endepunkter				
Årlig relapsrate (ARR) (primært endepunkt)	0,156	0,292	0,155	0,290
Relativ reduksjon	46 % (p<0,0001)		47 % (p<0,0001)	
Andel pasienter med 12-ukers bekreftet progresjon av funksjonstap («Confirmed Disability Progression», CDP) ³	9,8 % Ocrevus mot 15,2 % IFN			
Risikoreduksjon (samlet analyse ¹)	40 % (p=0,0006) ⁷			
Risikoreduksjon (individuelle studier ²)	43 % (p=0,0139) ⁷		37 % (p=0,0169) ⁷	
Andel pasienter med 24-ukers bekreftet progresjon av funksjonstap ³	7,6 % Ocrevus mot 12,0 % IFN			
Risikoreduksjon (samlet analyse ¹)	40 % (p=0,0025) ⁷			
Risikoreduksjon (individuelle studier ²)	43 % (p=0,0278) ⁷		37 % (p=0,0370) ⁷	
Andel pasienter med minst 12-ukers bekreftet progresjon av funksjonstap	20,7 % Ocrevus mot 15,6 % IFN			
Relativ økning (samlet analyse ¹)	33 % (p=0,0194)			
Relativ økning (individuelle studier ²)	61 % (p=0,0106)		14 % (p=0,4019)	
Andel pasienter som var fri for tilbakefall ved 96 uker ²	80,4 %	66,7 %	78,9 %	64,3 %
	(p<0,0001)		(p<0,0001)	
Andel pasienter uten tegn på sykdomsaktivitet (“No Evidence of Disease Activity”) (NEDA) ³	48 %	29 %	48 %	25 %
Relativ økning ²	64 % (p<0,0001)		89 % (p<0,0001)	
MR-endepunkter				
Gjennomsnittlig antall Gd-forsterkende T1-lesjoner per MR-scan	0,016	0,286	0,021	0,416
Relativ reduksjon	94 % (p<0,0001)		95 % (p<0,0001)	
Gjennomsnittlig antall nye og/eller forstørrede hyperintense T2-lesjoner per MR-scan	0,323	1,413	0,325	1,904
Relativ reduksjon	77 % (p<0,0001)		83 % (p<0,0001)	
Prosentvis endring i hjernevolum fra uke 24 til uke 96	-0,572	-0,741	-0,638	-0,750
Relativ reduksjon i hjernevolumtap	22,8 % (p=0,0042) ⁶		14,9 % (p=0,0900)	

¹ Prospektivt samlet data fra studie 1 og 2.² Ikke-bekreftet p-verdianalyse, ikke en del av det pre-spesifiserte test-hierarkiet.³ Definert som en økning på $\geq 1,0$ poeng fra baseline «Expanded Disability Status Scale» (EDSS)-score for pasienter med baselinescore på 5,5 eller mindre, eller $\geq 0,5$ når baselinescore er $> 5,5$, Kaplan-Meier-estimer ved uke 96.⁴ Definert som en reduksjon på $\geq 1,0$ poeng fra EDSS-score ved baseline for pasienter med EDSS-score ved baseline ≥ 2 og $\leq 5,5$, eller $\geq 0,5$ når baselinescore er $> 5,5$. Pasienter med baselinescore < 2 ble ikke inkludert i analysen.⁵ NEDA er definert som fravær av protokolldefinerte tilbakefall, 12-ukers «Confirmed Disability Progression» (CDP), og enhver MR-aktivitet (enten Gd-forsterkende T1-lesjoner, eller nye eller forstørrede T2-lesjoner) i løpet av hele behandlingstiden på 96 uker. Forsøksvise resultater er basert på komplette ITT populasjoner.⁶ Ikke-bekreftet p-verdi; hierarkisk testprosedyre ble terminert før endepunkt ble oppnådd.⁷ Log-rank test

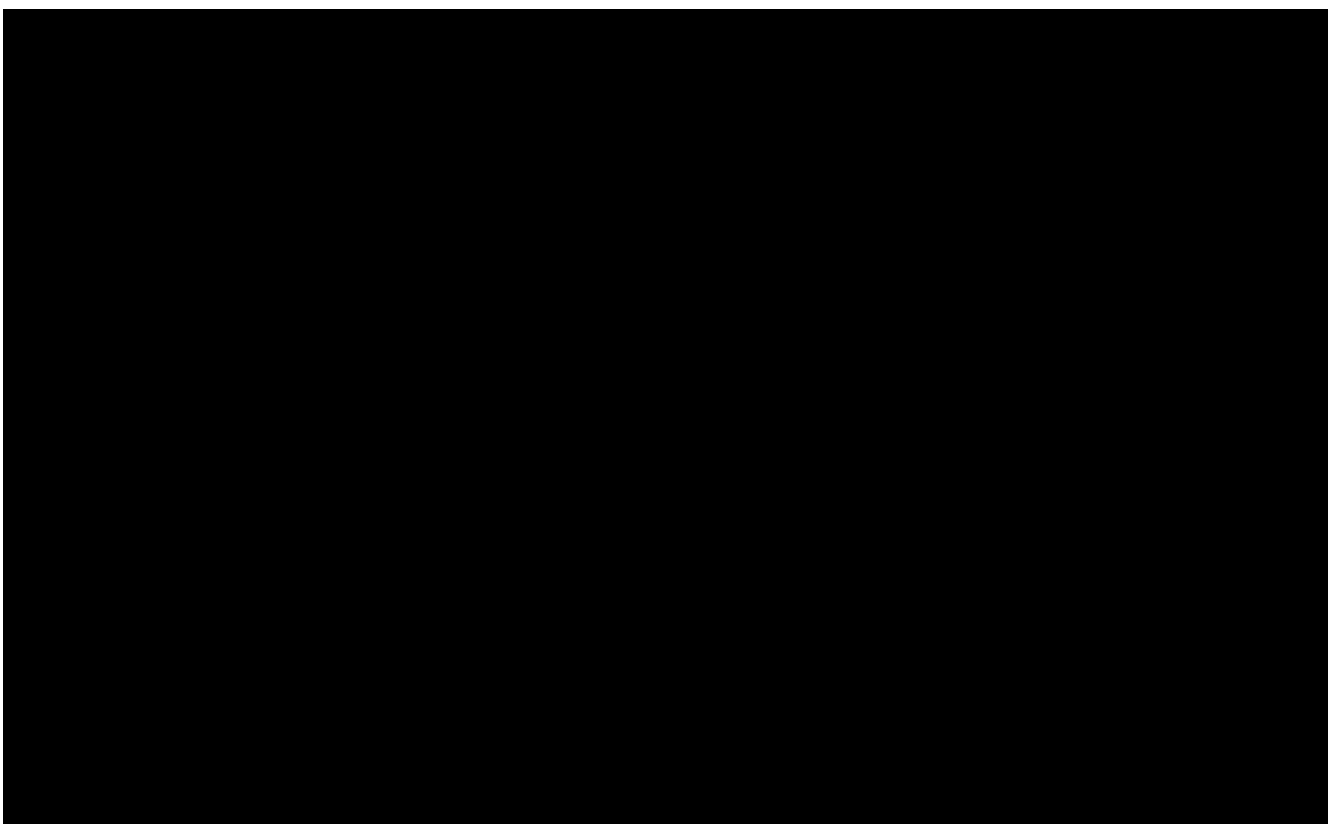
Resultater fra nettverksmetaanalysen

Indirekte sammenligningen av **ARR** i ITT-populasjonen viser at det ikke er statistisk signifikant forskjell mellom okrelizumab, alemtuzumab og natalizumab.



Figur 2: Årlig attackrate for okrelizumab 600 mg sammenlignet med alemtuzumab og natalizumab (ITT-populasjonen).

I subgruppen med høyaktiv sykdom viser analysen at det ikke er statistisk signifikant forskjell mellom okrelizumab og alemtuzumab med hensyn på ARR. Natalizumab er ikke med i dette nettverket.



Figur 3: Årlig attackrate for okrelizumab 600 mg sammenlignet med alemtuzumab (høyaktiv sykdom)

Legemiddelverkets vurdering

Okrelizumab har gjennom OPERA I og II-studiene vist signifikant effekt med hensyn på attackreduksjon og bremsing av sykdomsprogresjon sammenlignet med interferon beta-1a (Rebif). Utfallsmålene benyttet i studiene er relevante. Resultatene er statistisk signifikante, klinisk relevant og konsistente for de fleste utfallsmålene. Den påviste effektstørrelsen regnes som klinisk relevant.

Resultater fra nettverksmetaanalysen for ITT-populasjonen har ikke vist at okrelizumab har vesentlig forskjellig effekt sammenlignet med alemtuzumab og natalizumab. Det er imidlertid begrensninger ved analysen. Analysene av utfallene ARR og CPD24 for HDA-populasjonen viste ingen statistisk signifikant forskjell mellom okrelizumab og alemtuzumab, men disse nettverkene inkluderer færre studier, og resultatene er mindre robuste. Det finnes ikke noe sammenligning for okrelizumab og natalizumab for HDA-populasjonen.

Definisjonen av HDA er noe videre og mer subjektiv i norsk klinisk praksis enn den som ble benyttet i HDA-populasjonen i OPERA-studiene og i nettverksmetaanalysen. Legemiddelverket mener derfor det er sannsynlig at noen pasienter som ville blitt klassifisert å ha HDA i norsk klinisk praksis, ikke er inkludert i nettverksmetaanalysen for HDA-populasjonen, men inngår i analysen av ITT-populasjonen. Legemiddelverket mener i så måte at det er akseptabelt å anta at resultatene for ITT-populasjonen kan generaliseres til å også gjelde HDA-pasienter i norsk klinisk praksis.

3.4.2 Bivirkninger

Innsendt klinisk dokumentasjon

Tilsammen rapporterte 327 av 408 pasienter (80,1%) i okrelizumabgruppen minst én bivirkning, sammenlignet med 331 av 409 (80,9%) i interferon beta-1a-gruppen i OPERA I. Tilsvarende tall for OPERA II var 360 av 417 pasienter (86,3%) i okrelizumabgruppen og 357 av 417 (85,6%) i interferon beta-1a-gruppen.

De hyppigst rapporterte bivirkningene blant pasientene som ble behandlet med okrelizumab i OPERA-studiene var infusjonsrelaterte reaksjoner (IRR), nasofaryngitt, øvre luftveisinfeksjon, hodepine, urinveisinfeksjon, influensa, redusert immunglobulin M i blodet og nøytropeni, sinusitt, bronkitt og oral herpes [12].

IRR var den vanligste bivirkningen hos pasienter som ble behandlet med okrelizumab i de kliniske studiene, med en samlet forekomst på 34,3 % sammenlignet med en forekomst på 9,9 % hos behandlingsgruppen som fikk interferon beta-1a. Forekomsten av IRR var høyest ved administrasjon av første dose (27,5 %) og ble redusert over tid til < 10 % ved dose 4. Størstedelen av IRR i begge behandlingsgrupper var lette til moderate.

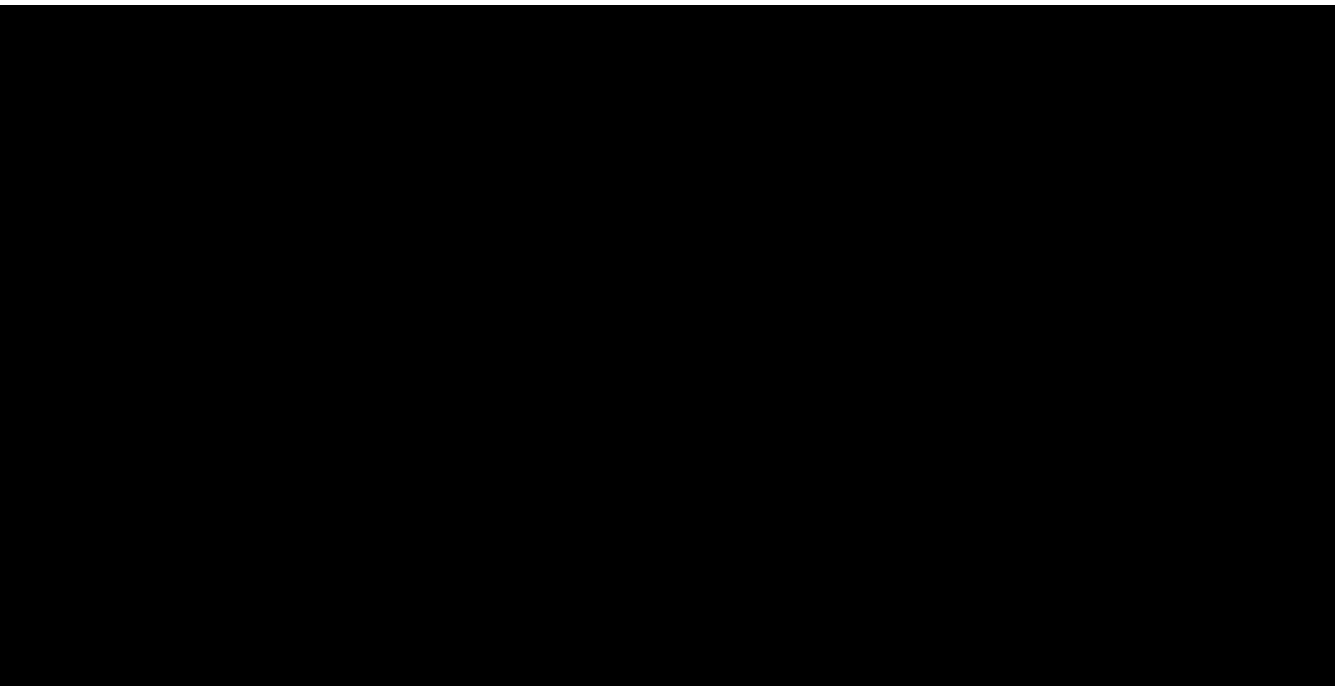
Alvorlige bivirkninger ble rapportert hos 6,9 % av pasientene som ble behandlet med okrelizumab og hos 7,8 % av de som ble behandlet med interferon beta-1a i OPERA I og hos 7,0% av pasientene behandlet med okrelizumab og hos 9,6% av de som ble behandlet med interferon beta-1a i OPERA II. Det var tre dødsfall i OPERA-studiene, ett i okrelizumab-gruppen (selvmord) og to i interferon beta-1a-gruppen (selvmord, tarmslyng).

Antall pasienter som avsluttet behandlingen var lavere i okrelizumab-gruppen (3,5 %) enn i IFN-gruppen (6,2 %).

Tabell 5: Bivirkninger i OPERA-studiene.

Variable	OPERA I Trial		OPERA II Trial	
	Ocrelizumab (N=408)	Interferon Beta-1a (N=409)	Ocrelizumab (N=417)	Interferon Beta-1a (N=417)
	<i>no. of patients (%)</i>			
Any adverse event	327 (80.1)	331 (80.9)	360 (86.3)	357 (85.6)
Adverse event leading to treatment discontinuation	13 (3.2)	26 (6.4)	16 (3.8)	25 (6.0)
At least 1 infusion-related reaction	126 (30.9)	30 (7.3)	157 (37.6)	50 (12.0)
Infection†	232 (56.9)	222 (54.3)	251 (60.2)	219 (52.5)
System organ class infection or infestation	231 (56.6)	216 (52.8)	251 (60.2)	217 (52.0)
Herpes infection				
Herpes zoster	9 (2.2)	4 (1.0)	8 (1.9)	4 (1.0)
Oral herpes	9 (2.2)	8 (2.0)	15 (3.6)	9 (2.2)
Neoplasm‡	3 (0.7)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
Death§	0	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
Any serious adverse event	28 (6.9)	32 (7.8)	29 (7.0)	40 (9.6)
Serious infection or infestation¶	5 (1.2)	12 (2.9)	6 (1.4)	12 (2.9)

Resultater fra nettverksmetaanalysen viser ikke at det er forskjell mellom okrelizumab og de andre behandlingene for seponering på grunn av bivirkninger.



Figur 4: Seponering på grunn av uønskede hendelser for okrelizumab 600 mg sammenlignet med alemtuzumab og natalizumab (ITT-populasjon).

Legemiddelverkets vurdering

Bivirkningene som ble rapportert i OPERA-studiene var hovedsakelig av mild til moderat art. IRR var den vanligste bivirkningen hos pasienter som ble behandlet med okrelizumab. Forekomsten av IRR var høyest under administrasjon av den første dosen (27,5 %) og ble redusert over tid til < 10 % ved dose 4. Størstedelen av IRR i begge behandlingsgrupper var lette til moderate. Av pasientene som ble behandlet med okrelizumab opplevde 21,7 % og 10,1 % av pasientene henholdsvis lette og moderate IRR, 2,4 % opplevde alvorlig IRR, og 0,1 % opplevde livstruende IRR. Forekomst av infeksjoner var 58,5 % hos pasientene som fikk okrelizumab, mot 52,5 % av pasientene som fikk interferon beta-1a. Alvorlige infeksjoner forekom hos 6,2 % av pasientene som fikk okrelizumab.

Sammenlignet med alemtuzumab og natalizumab er risikoen for alvorlige bivirkninger (uansett type), og for å avbryte behandling som følge av bivirkninger generelt tilsvarende som for okrelizumab.

3.5 HELSERELATERT LIVSKVALITET

Helserelatert livskvalitet ble målt ved hjelp av det generiske instrumenter SF-36 "Physical Component Summary" i OPERA I og II før studiestart og ved uke 48 og uke 96. Det var ingen signifikant forskjell mellom pasienter som ble behandlet med okrelizumab eller interferon beta-1a (Rebif).

Helserelatert livskvalitet (EQ-5D og SF-36) er også utfallsmål i nettverksmetaanalysen, men basert på den begrensede informasjonen, er dette ikke noe nettverk for dette resultatet.

4 LEGEMIDDELVERKETS SAMLEDE VURDERING

Ocrevus (okrelizumab) er godkjent til behandling av voksne pasienter med relapserende former for multipel sklerose (RMS) med aktiv sykdom definert ved kliniske eller bildediagnostiske funn. Roche har levert en kostnad per QALY-analyse der okrelizumab sammenlignes med fingolimod (Gilenya).

LIS-spesialistgruppe for MS har imidlertid plassert okrelizumab i kategori 3 (høyaktiv sykdom). Legemiddelverket har derfor vurdert om okrelizumab har sammenlignbar effekt og sikkerhet med de legemidlene som er anbefalt i gjeldende LIS-avtale til behandling av høyaktiv sykdom (kategori 3): alemtuzumab (Lemtrada) og natalizumab (Tysabri). Legemiddelverket vurderer at resultater fra nettverksmetaanalysen ikke har vist at okrelizumab har vesentlig forskjellig effekt og sikkerhet sammenlignet med alemtuzumab og natalizumab.

Kostnad per QALY-analysen er ikke vurdert av Legemiddelverket.

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

Sykdomsmodifiserende legemidler ved MS inngår i LIS-anbud, og årlig omsetning er om lag 850 millioner kroner. Budsjettkonsekvensene vil påvirkes av vekst i antall pasienter med MS som får behandling med sykdomsmodifiserende legemidler, samt LIS-anbudspriser og -anbefalinger.

Det antas at innføring av okrelizumab ikke vil utvide bruken av sykdomsmodifiserende legemidler ved MS, men ta markedsandeler fra det allerede eksisterende markedet. Siden LIS-avtalen legger til grunn at rimeligste alternativ skal velges, vil innføring av okrelizumab ikke ha budsjettkonsekvenser av betydning.

Statens legemiddelverk, 08-03-2018

Kristin Svanqvist (e.f.)
enhetsleder

Ashkan Kourdalipour
Saksutreder

6 APPENDIKS 1: VURDERING AV NMA

I mangel av direkte sammenlignende studier mellom okrelizumab andre godkjente legemidler til behandling av RMS, er det gjort en nettverksmetaanalyse av okrelizumab og andre godkjente legemidler. En NMA skal vurderes i henhold til relevans og troverdighet og denne NMA er gjennomgått hovedsakelig etter ISPOR guidelines og PRISMA extension statement [17, 18] med støtte fra annen litteratur. I alt 26 spørsmål skal besvares under vurderingen og er oppsummert nedenfor.

Relevans

Pasientpopulasjonen er voksne med relapserende former av MS. Pasientene i de inkluderte studiene er en blanding av pasienter med RRMS og SPMS hvorav <50% har SPMS. Dette anses relevant i henhold til markedsføringstillatelsen.

Effektanalysene er gjort på ITT-populasjonen i de inkluderte studiene, samt for subgruppen med høyaktiv sykdom (HDA) og subgruppen med rask utviklende alvorlig MS (RES). RES-subgruppen ble ikke ansett som aktuell populasjon for dette nettverket av Legemiddelverket og er ikke tatt med videre.

ITT-populasjonen var i studiene vanligvis definert som alle pasienter med ≥ 1 angrep siste år eller ≥ 2 angrep siste to år.

Subgruppen med høyaktiv sykdom var definert som:

- Pasienter behandlet med interferoner eller glatirameracetat i minst 1 år
- OG hadde minst ett tilbakefall i siste året OG - hadde minst ni T2-hyperintensjonslesjoner eller minst én Gd-forsterkende T1-lesjon.

Definisjonen av høyaktiv sykdom varierte mellom studiene. I OPERA-studiene ble pasienter ansett å ha høyaktiv sykdom hvis de oppfylte definisjon beskrevet over. Det er ikke beskrevet hvilke definisjoner av HDA som er brukt i de andre RCTene som inngår i NMAen.

Definisjonen av HDA som benyttes i norsk klinisk praksis er noe videre enn den som ble benyttet i den predefinerte subgruppe-analysen av NMAen, med en større grad av subjektive vurderinger fra behandlende lege. Det er derfor sannsynlig at noen pasienter som klassifiseres som HDA i norsk klinisk praksis kan falle utenfor HDA-subgruppen i NMAen.

Inkluderte intervensjoner er okrelizumab og andre godkjente legemidler til behandling av RMS. De inkluderte intervensjonene er placebo, IFNB-1a (subcutaneous (22-44 mcg TIW), intramuscular (30 mcg) IFNB-1b (250-500 mcg), pegylated interferon (125mg), glatiramer acetate (20mg, 40mg), natalizumab (300 mg), teriflunomid (7 or 14 mg), fingolimod (0.5 mg), dimethyl fumarat (240 mg), daklizumab (150), alemtuzumab (12 mg) og cladribine (3.5 mg/kg or 5.25 mg/kg).

Alemtuzumab, og natalizumab er relevant intervensjon å sammenlikne mot i denne metodevurderingen.

Følgende utfall er analysert for effekt og sikkerhet:

- Årlig attackrate (ARR),
- Bekreftet progresjon av funksjonstap (CDP) ved 12 uker
- Bekreftet progresjon av funksjonstap (CDP) ved 24 uker
- Andelen attackfrie pasienter
- Alvorlige bivirkninger
- All årsak for seponering av behandling
- Seponering på grunn av uønskede hendelser (behandlingsfracfall)

Utfallsmålene for effekt er kjente og vanlig brukt i studier av RMS. Definisjon av attack og sykdomsprogresjon varierer noe mellom studiene som er inkludert i NMAen. Det var også forskjell i tidspunktet for vurdering av utfallsmål mellom studiene (48-144 uker). Legemiddelverket vurderer imidlertid at de ulike utfallsmålene generelt er sammenlignbare mellom studiene, men det kan ikke utelukkes at forskjellen kan påvirke effektsammenligningen.

Det er positivt at utfallsmål for sikkerhet er inkludert. Hvordan bivirkninger ble rapportert, varierte imidlertid mellom studiene og medførte heterogenitet og potensiell bias i analysene. Eksempelvis varierte det om MS-attakk ble inkludert som en bivirkning eller ikke. Hvilke spesifikke bivirkninger som er forbundet med de enkelte sykdomsmodifiserende legemidler varierer også, og gjør en sammenligning vanskelig. Av de ulike utfallsmålene for tolerabilitet og sikkerhet som ble analysert, vurderer Legemiddelverket at fracfall på grunn av bivirkninger («treatment discontinuation due to AEs») er et relevant mål for å sammenligne bivirkningsbyrden for okrelizumab med øvrige sykdomsmodifiserende legemidler.

Følgende utfallsmål ble ikke vurdert i analysen på grunn av manglende data:

- Dødelighet,
- Livskvalitet
- Pasienttilfredshet

Troverdighet

Evidensgrunnlaget

Evidensgrunnlaget er basert på målrettet litteratursøk utført i 2014 i flere databaser, konferanseabstrakt og i to ulike internettsider for å finne pågående, avbrutte eller fullførte kliniske studier. Oppdatert systematisk litteraturgjennomgang og nettverks metaanalyse utført november 2016 ble levert av firmaet i etterkant. Resultatene var i tråd med det som var levert tidligere. Søkestrenger er vist i detalj.

Seleksjon av studier er grundig beskrevet. Inklusjons- og eksklusjonskriterier ble predefinert og er entydige. Totalt 46 studier møtte inklusjonskriteriene og 33 studier ble inkludert i NMAen. Firmaet hadde ekskludert ytterligere 13 kliniske studier fra analysen, enten fordi det var brukt andre doseringer enn det som er godkjent i preparatomtalen eller fordi behandlingsvarigheten var mindre enn 48 uker. Dette var ikke beskrevet i inklusjons- og eksklusjonsprotokollen. Etter etterspørsel fra Legemiddelverket har firmaet begrunnet hvorfor disse studiene er ekskludert fra analysen. Søkeren begrunnelse er at ved å legge til 13 studiene, ville dette trolig føre til mer støy i analysen og at det ville ha minimal innvirkning på resultatene.

Videre viser firmaet til en annen NMA fra 2017 hvor inkludering av disse studiene ikke hadde noen påvirkning på resultatene [14].

Alle inkluderte studier er randomiserte kontrollerte studier mot enten placebo eller aktiv substans. Kvaliteten til de inkluderte studiene ble kritisk vurdert, men Legemiddelverket savner en oppsummert vurdering av risiko for bias. Det ser imidlertid ut til at ingen studier er ekskludert fra NMAen fordi risiko for bias vurderes å være høy.

Studiene er knyttet sammen i separate, sammenhengende nettverk for hvert utfallsmål.

Det er en svakhet i innsendt NMA at kilder til heterogenitet og aktuelle effektmodifiserende faktorer ikke er vurdert. Legemiddelverket vil anta at det er heterogenitet mellom studiene. De inkluderte studiene ble utført over en 30-årsperiode (fra 1987 til 2017) og i denne perioden har behandlingsalgoritmen og diagnosekriteriene for RMS endret seg. Oppsummering av karakteristika for de inkluderte studiene viser at studiene varierte når det gjaldt studiekarakteristika (diagnostiske kriterier, studiefase, blinding), inkluderte pasienter (attakker tidligere år, sykdomsvarighet, tidligere behandlet vs. behandlingsnaiv) og definisjon av utfallsmål.

Analyse

Det er anvendt Bayesiansk nettverksmetaanalyse (som er beskrevet i NICE DSU TSD 2) og random-effekts modeller (for å tillate variasjon utover tilfeldig variasjon mellom studier, dvs. heterogenitet. Random-effekter modeller ble ansett å være mer hensiktsmessige enn fixed effekt-modeller når det gjelder heterogenitet i måten utfallene ble målt på. Det er generelt brukt vague priors.

Det er en svakhet i innsendt dokumentasjon at konsistens mellom direkte og indirekte evidens ikke er testet for nettverk med lukkede loop. Statistisk heterogenitet er heller ikke testet.

Base-case analysen inneholder data med behandlingssvarighet fra 48 uker til 240 uker. Det antas at behandlingseffekter er konstante over denne perioden. For effektresultatene ble meta-regresjon brukt for å undersøke hvorvidt tidspunktet hvor utfallet ble observert (oppfølgingstid) påvirket de relative behandlingseffektene. For hvert utfall ble den aktuelle NMA-modellen utvidet ved å inkludere oppfølgingstiden som en kontinuerlig kovariat i meta-regresjon.

Rapportering og transparens

For hvert utfallsmål vises figur av nettverket som inngår i analysen med informasjon om antall RCT for hver direkte sammenligning. Estimater for relativ effekt av okrelizumab sammenlignet med komparatorer er presentert som atakkrate ratio (RR) for ARR, hazard ratio (HR) for CD-12 og CDP-24 og odds ratio (OR) for andel atakkefrie pasienter og bivirkninger. Mål på usikkerhet er presentert som 95 % CrI. Resultatene fra hver nettverksmetaanalyse er presentert i forestplot og tabeller med tilhørende forklaring av resultatene.

Rapportering av resultater er god og transparent. Det er imidlertid en svakhet at resultater fra individuelle studier ikke er presentert. Det er derfor ikke mulig å validere resultatene fra nettverks metaanalysen ved å sammenligne disse resultatene med resultater fra de individuelle studiene.

Konklusjon og tolkning

Det konkluderes med at effekt av okrelizumab i er superior i forhold til placebo. Videre varierer det om effekten av okrelizumab er superior, inferior eller verken superior eller inferior i forhold til de andre behandlingene. Dette varierer også med hvilket utfallsmål som analyseres. Liten størrelse på nettverket diskuteres og gir usikkerhet rundt resultatene med vide spredningsmål. Det presiseres videre at helserelatert livskvalitet ikke kan vurderes basert på begrenset informasjon i NMAen.

Resultater fra nettverksmetaanalysen, for både ITT-populasjonen og HDA-populasjonen, har ikke vist at okrelizumab har vesentlig forskjellig effekt sammenlignet med alemtuzumab og natalizumab. Det er begrensninger ved analysen. De inkluderte studiene ble utført hos både TT-populasjonen og HDA-populasjonen. For utfallene ARR og CDP 24 inkluderte nettverket pasienter i HDA-populasjonen kun for alemtuzumab. For utfallene andel attackfrie pasienter og CDP 12 inkluderte ikke nettverket pasienter i HDA-populasjonen for hverken fra alemtuzumab eller natalizumab. Subgruppeanalysen for HDA-populasjonen må derfor tolkes med forsiktighet. Færre studier er med i nettverket, og resultatene er mindre robuste.

Oppsummert vurdering av NMA

Tolkningen er balansert i forhold til resultatene. Det er begrensninger ved subgruppeanalysen for pasienter med høyaktiv sykdom. Færre studier er med i nettverket, og resultatene er mindre robuste. Definisjonen av høyaktiv sykdom varierte også mellom studiene. Videre mangler det data på baselinekarakteristika for subgruppene slik at en vurdering av potensielle effektmodifiserende faktorer ikke er mulig. Nettverksmetaanalysen gir ikke entydig svar på relativ effekt og sikkerhet av okrelizumab sammenlignet med andre sykdomsmodifiserende legemidler til behandling av RMS. Spredningsmålene er vide, og overlapper mellom behandlingene.

Det er en svakhet i innsendt NMA at kilder til heterogenitet og aktuelle effektmodifiserende faktorer ikke er vurdert. Legemiddelverket vil anta at det er heterogenitet mellom studiene. Videre er det en svakhet at konsistens mellom direkte og indirekte evidens og statistisk heterogenitet ikke er testet.

Legemiddelverket vurderer allikevel at analysen er tilstrekkelig for å anta at okrelizumab ikke har vesentlig forskjellig effekt og sikkerhet sammenlignet med alemtuzumab og natalizumab.

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)

Vi er svært fornøyde med at pasienter med relapserende former av multippel sklerose (RMS) nå forhåpentligvis får tilgang til Ocrevus (ocrelizumab). Likevel er vi nødt til å kommentere et viktig moment: Det kan tolkes som om Legemiddelverket kun har vurdert Ocrevus til behandling av pasienter med høyaktiv sykdom, på tross av at: 1) Ocrevus har indikasjon for aktiv sykdom fordi det blitt vurdert som effektivt og sikkert i denne populasjonen og 2) dette ikke er i linje med bestillingen fra Bestillerforum. Denne bestillingen ble senest oppdatert 9. mars 2018. Bestillingen lyder: *«Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for ocrelizumab (Ocrevus) til behandling av voksne pasienter med relapserende former for multippel sklerose (RMS) med aktiv sykdom definert ved kliniske eller billeddiagnostiske funn.»* [1]

Ocrevus er i LIS MS anbud for 2018 plassert i kategori 3, som etter anbudsteksten å dømme består av legemidler for pasienter med høyaktiv sykdom. I kategori 1 og 2 finner vi hovedsakelig legemidlene for pasienter som har aktiv, men ikke høyaktiv, sykdom. Indikasjonen, og forventet bruk av Ocrevus, går på tvers av disse kategoriene, særlig over tid. Likevel har Legemiddelverket bare vurdert Ocrevus opp mot legemidlene i kategori 3.

Da Roche kontaktet Legemiddelverket per e-post i april 2018 for å be om en bredere vurdering fikk vi til svar at kategori 3 består av de mest effektive legemidlene. Det betyr at Ocrevus har blitt vurdert til å være blant de mest effektive legemidlene, men ikke nødvendigvis at bruken skal være begrenset til pasienter med høyaktiv sykdom, slik Legemiddelverkets rapport kan tolkes. Legemiddelverket burde spesifisert i sin rapport at kategori 3 er for de mest effektive legemidlene, og at Ocrevus blir regnet å ha effekt på linje med disse.

Kostnadseffektivitetsanalysene Roche leverte til Legemiddelverket, som er basert på den samme effektsammenligningen Legemiddelverket nå har akseptert og lagt til grunn, viser at Ocrevus er dominant mot legemidlene i kategori 1 og 2. Det vil si at behandling med Ocrevus leder både til bedre effekt for pasientene og besparelser sammenlignet med disse legemidlene. I kategori 2 finner vi også Gilenya, som i henhold til klinisk praksis og tilbakemelding fra klinikere er det mest relevante sammenligningsalternativet. Legemiddelverket hadde dokumentasjonen tilgjengelig, og det ville være relativt enkelt og lite ressurskrevende også å gjøre en bredere effektsammenligning. Vi synes det er beklagelig at denne vurderingen ikke har blitt gjort, gitt det som ligger i rapporten til Legemiddelverket, men som ikke er kommet tydelig nok frem, nemlig at Ocrevus har bedre effekt enn legemidlene i kategori 1 og kategori 2 (aktiv sykdom).

Dersom Beslutningsforum skulle velge å innføre Ocrevus mener vi derfor det er viktig at beslutningsteksten er i henhold til bestillingen fra Bestillerforum. Eksempel på tekst: «ocrelizumab (Ocrevus) kan innføres til behandling av voksne pasienter med relapserende former for multippel sklerose (RMS) med aktiv sykdom definert ved kliniske eller billeddiagnostiske funn»

[1] <https://nyemetoder.no/metoder/ocrelizumab-indikasjon-i>

REFERANSER

1. Norsk legemiddelhandbok. *Multipel sklerose*. 2016; Available from: <http://legemiddelhandboka.no/Terapi/9813/?ids=9814#i9814>.
2. Helsedirektoratet. *Nasjonal faglig retningslinje for diagnostikk, attack- og sykdomsmodulerende behandling av multipel sklerose*. 2017; Available from: [https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/multipel-sklerose/seksjon?Tittel=sykdomsmodulerende-behandling-av-aktiv-1338#pasienter-med-aktiv-inflammatorisk-multipel-sklerose-\(ms\).-definert-som-nylig-klinisk-attakk-eller-p%C3%A5visning-av-nye-lesjoner-ved-mr,-b%C3%B8r-tilbys-sykdomsmodulerende-legemiddelbehandling](https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/multipel-sklerose/seksjon?Tittel=sykdomsmodulerende-behandling-av-aktiv-1338#pasienter-med-aktiv-inflammatorisk-multipel-sklerose-(ms).-definert-som-nylig-klinisk-attakk-eller-p%C3%A5visning-av-nye-lesjoner-ved-mr,-b%C3%B8r-tilbys-sykdomsmodulerende-legemiddelbehandling).
3. Lublin, F.D., et al., *Defining the clinical course of multiple sclerosis The 2013 revisions*. *Neurology*, 2014. **83**(3): p. 278-286.
4. European medicines agency, *Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of Multiple Sclerosis*. 2015.
5. Nasjonal kompetansetjeneste for multipel sklerose (MS) i samarbeid med MS-forbundet. *Norsk MS-veileder*. 2017; Available from: <https://helse-bergen.no/norsk-ms-veileder>.
6. Simpson Jr, S. and B.V. Taylor, *The Scandinavian paradox revisited: Editorial comment on Berg-Hansen et al. 'High prevalence and no latitude gradient of multiple sclerosis in Norway'*. 2014, Sage Publications Sage UK: London, England.
7. Swank, R.L., et al., *Multiple sclerosis in rural Norway: its geographic and occupational incidence in relation to nutrition*. *New England Journal of Medicine*, 1952. **246**(19): p. 721-728.
8. Berg-Hansen, P., et al., *High prevalence and no latitude gradient of multiple sclerosis in Norway*. *Multiple Sclerosis Journal*, 2014. **20**(13): p. 1780-1782.
9. Statens Legemiddelverk, *PREPARATOMTALE OCREVUS*. 2017.
10. European medicines agency, *Preparatomtale (SPC) Lemtrada*.
11. European medicines agency, *Preparatomtale (SPC) Tysabri*.
12. Hauser, S.L., et al., *Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis*. *New England Journal of Medicine*, 2016.
13. Polman, C.H., et al., *Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria*. *Annals of neurology*, 2011. **69**(2): p. 292-302.
14. Siddiqui, M.K., et al., *Systematic literature review and network meta-analysis of cladribine tablets versus alternative disease-modifying treatments for relapsing–remitting multiple sclerosis*. *Current medical research and opinion*, 2017: p. 1-11.
15. Aarseth, J.H., Smedal, T., Skår, A. B., *Norsk Multipel Sklerose Register & Biobank - Årsrapport 2016 med plan for forbedringstiltak for 2017*. 2017.
16. Sykehusinnkjøp, *LIS-avtale 1805 MS for immunmodulerende (sykdomsmodifiserende) medikamenter med indikasjonen multipel sklerose (MS)*. 2018.
17. Jansen, J.P., et al., *Indirect treatment comparison/network meta-analysis study questionnaire to assess relevance and credibility to inform health care decision making: an ISPOR-AMCP-NPC Good Practice Task Force report*. *Value in Health*, 2014. **17**(2): p. 157-173.
18. Hutton, B., et al., *The PRISMA Extension Statement for Reporting of Systematic Reviews Incorporating Network Meta-analyses of Health Care Interventions: Checklist and*

Explanations PRISMA Extension for Network Meta-analysis. Annals of internal medicine, 2015. **162**(11): p. 777-784.