

Hurtig metodevurdering

Dimetylfumarat (Tecfidera) til
behandling av relapserende-
remitterende multippel sklerose

30-06-2014

Statens legemiddelverk

FORORD

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

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

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfall, angitt ressursbruk samt gitte forutsetninger for analysen utarbeidet av søker, og de presenterte resultater. Legemiddelverket utfører ikke egne helseøkonomiske analyser. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos søkeren og foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet ved bruk av innsendt modell. Metodevurderingene av legemidler skal understøtte kvalifiserte beslutninger om eventuell innføring, og prioriteringer som gjøres på Helseforetaksnivå. Legemiddelverket har ingen beslutningsmyndighet i dette systemet.

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

1 OPPSUMMERING

Pasientpopulasjon (sykdom)

Multippel sklerose er en kronisk immun- mediert nevrologisk sykdom. Vanligvis er diagnosetidspunkt omkring 30 års alder. Sykdommen kan medføre en funksjonssvikt som gjenspeiles i en redusert livskvalitet. Det er høyere insidens og prevalens hos kvinner enn hos menn. Sykdomsprevalens i Norge estimeres å være cirka 200 tilfeller per 100.000 innbyggere [1]. Cirka 10000 pasienter lever per i dag med MS i Norge.

Det er to hovedgrupper sykdomsforløp; relapserende- remitterende multippel sklerose (RRMS) (ca 90%) og primær progressiv MS (PPMS) (ca. 10%). Uten behandling, vil over tid en betydelig andel av pasientene med RRMS utvikle sekundær progressiv MS (SPMS)..

Det er kun pasienter med RRMS som er kandidater for sykdomsmodifiserende behandling – og derfor er kun denne gruppen inkludert aktuelle legemiddeløkonomiske vurdering.

Alvorlighet

RRMS er en kronisk alvorlig sykdom der pasientene kan få en funksjonssvikt som påvirker dem i meget stor grad. Standardiserte mortalitetsrater for pasienter med MS er høyere enn for den friske populasjonen og antall tapte leveår varierer mellom 5 og 10.[2] (Opp i mot 10 år i Norge [3]).

Selv om MS ikke anses som en dødelig sykdom er MS en alvorlig sykdom på grunn av komplikasjonene relatert til den høye graden av funksjonssvikt pasientene kan oppleve under sykdomsutviklingen.[4]

Behandlingsalternativer

Denne rapporten har fokus kun på sykdomsmodifiserende behandling hos pasienter med RRMS. Sykdomsmodifiserende behandling har som mål å redusere risiko for tilkomst av nye angrep og påfølgende utvikling av permanent funksjonssvikt hos disse pasienter.

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

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

Innen førstelinjebehandling finnes følgende preparater:

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

Innenfor andre linje behandling finnes følgende preparater:

- Tysabri, Gilenya, og Lemtrada.

Metode

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

Effekt og sikkerhet-relevante kliniske studier

Hovedstudiene mht. effektdokumentasjon er to fase 3-studier:

DEFINE - 109MS301

CONFIRM – 109MS302

Tabell 1: Beskrivelse av FASE III studier med Tecfidera

Study (acronym, ID No.)	DEFINE-109MS301	CONFIRM-109MS302
Localization / place performed / country	28 countries on 5 continents	28 countries on 4 continents
Design / study type	Phase 3	Phase 3
Duration of study	96 weeks	96 weeks
randomization	Yes	Yes
Method of blinding (investigator , patient , considering endpoint)	Double blinded (only rater blinded for the Copaxone arm)	Double blinded
Intervention (n =)	826 (410 BID/416TID)	704 (359 BID/345 TID)
Comparison / control (n =)	408 placebo	713 (363placebo/ 350 Copaxone)
Primary endpoint (including measuring tools and measuring time)	The proportion of patients who had a relapse by 2 years.	Annualized relapse rate
Secondary endpoints included adverse events (including measurement tools and measurement time)	Annualized relapse rate, the time to confirmed progression of disability, and findings on MRI.	The proportion of patients who had a relapse by 2 years, the time to confirmed progression of disability, and findings on MRI.
Follow-up	Patients can be part of the 5 year extension study ENDORSE	Patients can be part of the 5 year extension study ENDORSE

En pågående studie, 109MS303 – ENDORSE, er en multisenter, parallell-gruppe, dose blindet studie med opptil 5 års utvidelse av DEFINE og CONFIRM studiene. Studien undersøker langtidseffekt og sikkerhet for Tecfidera 240 BID (to ganger daglig) og TID (tre ganger daglig) hos pasienter med RRMS.

Relevans for norske forhold (PICO)

Studiepopulasjonen i DEFINE og CONFIRM studiene ansees å være representativ for pasienter som vil være aktuelle for førstelinje behandling med Tecfidera i klinisk praksis. Intervensjon i studiene var Tecfidera BID eller TID. Det er kun Tecfidera BID som har markedsføringstillatelse og det er kun effekt og sikkerhetsdata fra denne behandlingsarmen og placebo som er brukt i den legemiddeløkonomiske analysen. BID dosering og behandlingsvarighet i studien samsvarer med godkjent preparatomtale for Tecfidera og antatt norsk klinisk praksis

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har beregnet, med den foreliggende dokumentasjonen, at det er sannsynlighetsovervekt for at Tecfidera representerer et kostnadseffektivt behandlingsalternativ. Dette er sammenlignet med Copaxone og Legemiddelverket finner at Tecfidera har en ICER på 84 926.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket finner at det er usikkert om Tecfidera vil føre til en besparing (slik firmaet antar) i legemiddelutgiftene på MS dersom det anbefales finansiert. Det må derfor tas høyde for at en finansiering av Tecfidera i MS-markedssammenheng kan føre til en merutgift. Det er imidlertid mindre trolig at en slik merutgift vil bli særlig stor, og lite trolig at denne vil strekke seg til over 20 mill NOK i et etablert marked.

2 KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN

Legemiddelverket har i flere år vurdert kostnadseffektivitet av legemidler som søker opptak til forhåndsgodkjent refusjon. Slike vurderinger baserer seg på ”Forskrift om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv.(blåreseptforskriften)”.

Følgende faglige kriterier vurderes:

- Om legemidlet skal brukes til behandling av alvorlige sykdommer eller av risikofaktorer som med høy sannsynlighet vil medføre eller forverre alvorlig sykdom
- Om sykdommen eller risiko for sykdom som nevnt i punktet over medfører behov eller risiko for gjentatt behandling over en langvarig periode
- Om legemidlet har en vitenskapelig godt dokumentert og klinisk relevant virkning i en definert, aktuell pasientpopulasjon
- Om kostnadene ved bruk av legemidlet står i et rimelig forhold til den behandlingmessige verdi og til kostnader forbundet med alternativ behandling.

Produsenten av legemiddelet utarbeider en legemiddeløkonomisk analyse for å dokumentere at disse kriteriene er oppfylt hvorpå Legemiddelverket kritisk vurderer den innsendte analysen med tilhørende dokumentasjon.

Legemiddelverket har fra 2013 fått i oppdrag fra Helse- og omsorgsdepartementet å vurdere kostnadseffektiviteten av legemidler som vurderes innført i spesialisthelsetjenesten. Vurderingen baseres i hovedsak på legemiddeløkonomiske analyser utarbeidet av legemiddelprodusenten etter tilsvarende mal som for blåresept saker.

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 foretrenges dersom intervensjonen tas i bruk.

ICER – er en måleenhet for kostnader i forhold til effekt, for vurdering av kostnadseffektivitet. ICER står for incremental cost-effect ratio, og angir den inkrementelle kostnads-effekt raten (IKER på norsk):

$$\text{ICER} = \frac{\text{Kostnader Intervensjon} - \text{Kostnader Komparator}}{\text{Helseeffekt Intervensjon} - \text{Helseeffekt Komparator}}$$

Dette betyr at ICER påvirkes av både kostnader og effekter. Usikkerheter rundt en eller begge av disse, kan ha stor betydning for ICER. I analysene inngår legemiddelkostnader, men også kostnader til sykehusinnleggelse, primærhelsetjenesten m.m. knyttet til de to behandlingene (intervensjon og komparator). ICER angir således netto merkostnad per vunnet enhet helseeffekt for den nye behandlingen sammenliknet med komparator, for eksempel merkostnader per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALYs).

Kostnadseffektivitet – en intervensjon vurderes gjerne som kostnadseffektiv (sammenliknet med komparator) dersom ICER er lavere enn det man er villig til å betale for helseeffekten som oppnås. Betalingsvilligheten kan variere med alvorlighetsgrad, effektstørrelse m.m.

Modeller – For vurdering av kostnadseffektivitet brukes ofte helseøkonomiske beregningsmodeller. Dette fordi datagrunnlaget fra kliniske studier ofte er for begrenset til å vurdere alle relevante helseeffekter og kostnader over tilstrekkelig lang tidsperiode. I modellene kombineres best mulig informasjon fra ulike kilder matematisk for å anslå forventede effekter på helse, livskvalitet og kostnader av ulike behandlinger.

QALY – er et mål på størrelsen av helsegevinster. QALY står for quality adjusted life year, og angir effekt både på levetid og helserelatert livskvalitet. Til beregningene benyttes QALY-vekter (også kalt nyttevekter) for ulike helsetilstander, fra 0 ved død til 1 ved full helse. Ett år med perfekt helse tilsvarer 1 QALY. Dersom et tiltak øker levetiden til en pasient med 1 år, men at kvaliteten på dette året vurderes som lavere enn perfekt helse, vil denne gevinsten få en lavere verdi enn 1. Også effekten av tiltak som ikke er livsforlengende kan måles i QALY, i det de kan bedre helsetilstanden til pasienten i en gitt periode.

LYG – er en måleenhet som angir helseeffekten i vunne leveår (life years gained). Denne måleenheten kobles ofte opp mot kostnaden for en behandling og uttrykkes som merkostnad per vunne leveår. I motsetning til QALY tar LYG ikke hensyn til livskvaliteten i de vunne leveårene.

TTO – er en måte å måle QALY på. TTO står for ”time trade off”, og går ut på at man enten beskriver en helsetilstand for et individ, eller spør en pasient med tilstanden man ønsker å undersøke, om hvordan han verdsetter tilstanden. Dette gjøres ved at individet blir bedt om å angi hvor mye tid i perfekt helse, av en fremtidig periode på 10 år, individet er villig til å oppgi for å unngå 10 år i tilstanden man vil verdsette.

SG – er en måte å måle QALY på. SG står for ”standard gamble”, og går ut på at man enten beskriver en helsetilstand for et individ, eller spør en pasient med tilstanden man ønsker å undersøke, om hvordan han verdsetter tilstanden. Dette gjøres ved at individet blir

presentert for to alternativer: Alternativ 1 er å leve resten av livet med tilstanden man vil verdsette; alternativ 2 er en fiktiv intervensjon som enten vil gjøre individet frisk fra tilstanden for resten av individets levetid eller være dødelig. Individet blir så spurt om hvor liten sannsynlighet for overlevelse ved intervensjonen individet vil være villig til å akseptere, og fortsatt takke ja til intervensjonen. Er tilstanden veldig alvorlig og lite ønskelig, vil pasienten være villig til å risikere livet i større grad og akseptere en lavere sannsynlighet for å overleve intervensjonen.

Analyseperspektiv – angir hvilket perspektiv analysen har. Her skiller man gjerne mellom helsetjenesteperspektiv og samfunnsperspektiv. Mens helsetjenesteperspektivet kun tar hensyn til effekter og kostnader i helsetjenesten vil man i et samfunnsperspektiv i tillegg også inkludere andre gevinster/kostnader utenom spesialisthelsetjenesten som endringer i produktivitetstap, spart tid osv.

Ekstrapolering – innebærer framskrivning av data utover tidsperioden med konkrete studiedata. Dette vil si en form for modellering av sannsynligheten for fremtidige hendelser basert på tilgjengelige data. Dette gjøres for eksempel i analyser hvor det kun finnes studiedata for en kortere periode. Sannsynligheten for overlevelse vurderes da utover tidsperioden dekket av tilgjengelige studiedata, og man lager en prognose på bakgrunn av dette. En slik ekstrapolering vil kunne brukes som grunnlag for et tidsperspektiv som er lengre enn det finnes studiedata for.

Diskontering – er en metode som benyttes for å kunne sammenlikne og summere helseeffekter og kostnader som oppstår i ulike år. De årlige helse- og kostnadsvirkninger omregnes til en nåverdi og i en slik nåverdiberegning blir både helseeffekter og kostnader diskontert med en rate som i skrivende stund er 4 prosent per år. Dette antas å gjelde de fleste tiltak innen helsesektoren. Nåverdien regnes ut etter følgende formel hvor P er nåverdi, F er kostnaden (eller helseeffekten), t er tiden og r er diskonteringsraten:

$$P = \frac{F}{(1 + r)^t}$$

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

Probabilistisk sensitivitetsanalyse (PSA) – er en usikkerhetsmåling som brukes for å undersøke robustheten av analysen. De enkelte parametre i den økonomiske beregningsmodellen tilordnes en sannsynlighetsfordeling. I en probabilistisk sensitivitetsanalyse utføres en rekke (f.eks. 2000) simuleringer med modellen. I hver

simulering trekkes en verdi for hver parameter ut ifra sannsynlighetsfordelingene. Modellen simuleres så med disse parameterverdiene. Hver simulering gir et anslag på kostnader og effekt. En kan derfor si at i en PSA endrer man en rekke gitte variabler innenfor et forhåndsbestemt intervall samtidig i hver simulering. Resultatene av simuleringene presenteres gjerne som en «sky» i et diagram med merkostnader og mereffekt på hver akse.

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

INNHOLDSFORTEGNELSE

1	OPPSUMMERING	3
2	KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN	6
	LOGG	11
3	BAKGRUNN	12
3.1	MULTIPPEL SKLEROSE (RELAPSERENDE- REMITTERENDE MS).....	12
3.2	BEHANDLING.....	12
3.2.1	Behandling med dimetylfumarat (Tecfidera).....	13
3.2.2	Behandling med komparator (Copaxone og Gilenya).....	14
4	INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR DIMETYL FUMARAT (TECFIDERA).....	14
4.1	OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER.....	14
4.1.1	RCT studiene.....	14
4.1.2	Mixed Treatment Comparison (MTC).....	17
4.2	LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV TILSENDE KLINISK DOKUMENTASJON.....	19
4.2.1	Relevans for søknaden (PICO).....	19
4.2.2	Kvalitet av dokumentasjonen.....	25
5	INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE AV DIMETYL FUMARAT (TECFIDERA).....	26
5.1	MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER.....	26
5.1.1	Analyseperspektiv.....	27
5.1.2	Pasientpopulasjonen.....	27
5.1.3	Intervensjon.....	27
5.1.4	Komparator.....	28
5.1.5	Effekt, bivirkninger og helsenytt (input data).....	28
5.1.6	Kostnader (input data).....	29
5.2	RESULTATER.....	30
5.3	SENSITIVITETS- OG SCENARIOANALYSER.....	31
5.4	LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE.....	31
5.4.1	Relevans av analysen mht søkt PICO.....	31
5.4.2	Modellstruktur.....	32
5.4.3	Effekt- og helsenyttedata i modellen.....	33
5.4.4	Kostnadsdata.....	34
5.5	DISKUSJON OG LEGEMIDDELVERKETS EGNE BEREGNINGER.....	35
6	BUDSJETTKONSEKVENSER	36
7	KONKLUSJON	38
8	APPENDIKS	40
8.1	APPENDIKS A OVERSIKT STUDIER INNSENDT MTC.....	40
	REFERANSER	59

LOGG

Bestilling: *ID-nr 2013_003 «Dimetylfumarat (Tecfidera) –
førstelinjebehandling av MS*

Legemiddelfirma: Biogen Idec Norway AS

Preparat: Tecfidera

Virkestoff: Dimetylfumarat

Indikasjon: Tecfidera er indisert for behandling av voksne pasienter med relapserende-remitterende (atakkvis) multipel sklerose

ATC-nr: N07XX09

Prosess: Analyse mottatt Statens legemiddelverk: 20-12-2013
Saksbehandlingstid: 192 dager

Det har vært gjennomført et arbeidsmøte med Biogen Idec. Legemiddelverket har stilt firmaet flere essensielle og avgjørende spørsmål til den helseøkonomiske analysen, og bedt om utdypende informasjon. Dette har vært utfordrende for begge parter og bidratt til en forlenget saksbehandlingstid.

Legemiddelverket har gjennomført to arbeidsmøter med to av de kliniske ekspertene. Samtlige kliniske eksperter har bidratt i prosessen.

Kliniske eksperter: Stein Henry Bjelland
Elisabeth Gulowsen Celius
Elisabeth Farbu
Kjell Morten Myhr
Rune Midtgard

3 BAKGRUNN

3.1 MULTIPPEL SKLEROSE (relapserende- remitterende MS)

Multipel sklerose er en kronisk immun- mediert nevrologisk sykdom. Vanligvis er diagnosetidspunkt omkring 30 års alder. Sykdommen kan medføre en funksjonssvikt som gjenspeiles i en redusert livskvalitet.

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

Det er to hovedgrupper sykdomsforløp; relapserende- remitterende multipel sklerose (RRMS) (ca 90%) og primær progressiv MS (PPMS) (ca. 10%). Uten behandling, vil over tid en betydelig andel av pasientene med RRMS utvikle sekundær progressiv MS (SPMS)..

Det er kun pasienter med RRMS som er kandidater for sykdomsmodifiserende behandling – og derfor er kun denne gruppen inkludert aktuelle legemiddeløkonomiske vurdering.

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

Standardiserte mortalitetsrater for pasienter med MS er høyere enn for den friske populasjonen og antall tapte leveår varierer mellom 5 og 10.[2] Selv om MS ikke anses som en dødelig sykdom er MS en alvorlig sykdom på grunn av de komplikasjonene relatert til den høye graden av funksjonssvikt pasientene kan oppleve under sykdomsutviklingen [4].

3.2 Behandling

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

Sykdomsmodifiserende (immunmodulerende) behandling ved MS har hovedsakelig en antiinflammatorisk effekt. Behandlingen reduserer risiko for tilkomst av nye attacker og påfølgende utvikling av permanent funksjonssvikt hos pasienter med RRMS og pasienter i

tidlig fase av sekundær progressiv MS (SPMS) med fortsatt tegn til inflammatorisk sykdomsaktivitet.

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

Innen førstelinjebehandling finnes følgende preparater:

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

Innenfor annenlinjebehandling finnes følgende preparater:

- Tysabri, Gilenya, og Lemtrada.

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

3.2.1 Behandling med dimetylfumarat (Tecfidera)

Tecfidera er indisert for behandling av voksne pasienter med relapserende-remitterende (atakkvis) multipel sklerose. Behandling bør initieres under tilsyn av en lege med erfaring i behandling av sykdommen. Mekanismen bak dimetylfumarats terapeutiske effekter ved multipel sklerose er ikke fullstendig klarlagt. Prekliniske studier indikerer at dimetylfumarat har farmakodynamiske effekter som i hovedsak ser ut til å være mediert gjennom aktivering av transkripsjonsveien via Nrf2. Startdosen er 120 mg to ganger daglig. Etter 7 dager økes dosen til den anbefalte dosen på 240 mg to ganger daglig.

De vanligste bivirkningene hos pasienter behandlet med Tecfidera er flushing og gastrointestinale bivirkninger. Tecfidera representerer et nytt behandlingsalternativ og er ett av de første oral doserte immunmodulerende legemidler som har indikasjon for pasienter (men ikke svært aktiv eller raskt utviklende alvorlig RRMS som Gilenya). Dosering og administrasjonsform kan gi et fortrinn for pasienter som ikke kan bruke sprøyter eller som reagerer kraftig ved sprøytetikk. Med foreliggende data anses Tecfidera å ha en lav og mild bivirkningsprofil, også sammenlignet med de andre relevante sammenligningsalternativ.

Tecfidera har også en fordelaktig virkningsmekanisme som ikke medfører behov for antistoffutviklings analyser.

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

3.2.2 Behandling med komparator (Copaxone og Gilenya)

Firmaet legger til grunn som komparator Copaxone (glatirameracetat) og Gilenya (fingolimodhydroklorid). Legemiddelverket henviser til preparatomtale for disse to preparater for utvidet informasjon i dosering og bruk. [7]

Nåværende retningslinjer samt LIS anbefalingene klassifiserer Copaxone innen førstelinje behandling og Gilenya innen andrelinje behandling. Copaxone er indisert for behandling av pasienter som har gjennomgått en isolert nevrologisk hendelse, og som vurderes å ha høy risiko for å utvikle klinisk manifest multippel sklerose. Copaxone er indusert for reduksjon av residivhyppighet hos ambulante pasienter (som kan gå uten hjelp) med RRMS. Virkningsmekanismen bak den terapeutiske effekten av glatirameracetat hos MS-pasienter er ikke fullstendig kjent. Den antas å virke ved å endre immunprosesser som i dag er antatt å være ansvarlig for patogenesen ved MS. Anbefalt dosering er 20 mg subkutan en gang daglig. Reaktive antistoffer mot glatirameracetat ble funnet i pasientsera etter daglig langtidsbehandling med Copaxone. Maksimalnivå ble nådd etter en gjennomsnittlig behandlingstid på 3-4 måneder og avtok deretter og stabiliserte seg på et nivå litt høyere enn utgangsverdien. Det er ingen holdepunkter for at disse antistoffene nøytraliserer eller påvirker den kliniske effekten. Antistoffutvikling bør kontrolleres. I alle kliniske studier var reaksjoner på injeksjonsstedet de mest hyppige bivirkningene, og de ble rapportert av de fleste av pasientene som fikk Copaxone.

Gilenya er indisert som sykdomsmodifiserende monoterapi ved svært aktiv relapserende-remitterende multippel sklerose for pasienter med høy sykdomsaktivitet til tross for behandling med et betainterferon og pasienter med raskt utviklende alvorlig relapserende-remitterende multippel sklerose. Gilenyas virkemekanisme er som en funksjonell antagonist på S1P-reseptorer på lymfocytter. Den blokkerer lymfocyttenes evne til å forlate lymfeknuter. Dette skaper en re-distribusjon i stedet for en depleksjon av lymfocytter. Denne re-distribusjonen reduserer infiltrasjon av patogene lymfocytter til sentralnervesystemet, hvor de ville blitt involvert i nerveinflammasjon og skade på nervevev. Anbefalt dose av Gilenya er en 0,5 mg kapsel tatt oralt en gang daglig. Behandlingen skal initieres og følges opp av en lege med erfaring innenfor multippel sklerose. Ved oppstart med Gilenya må hjertefunksjon overvåkes. Pasienter som tidligere har gjennomgått anbefales ikke Gilenya. De mest vanlige bivirkninger for Gilenya er influensasymptomer og sinusitt.

4 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR DIMETYL FUMARAT (TECFIDERA)

4.1 Oversikt over relevante, innsendte studier

4.1.1 RCT studiene

For å dokumentere effekten av Tecfidera, har firma sendt inn dokumentasjon fra to relevante studier som også ble lagt til grunn for å få markedsføringstillatelse.[8]

Det ble gjennomført to 2-årige, randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte studier:

- DEFINE, med 1234 forsøkspersoner
- CONFIRM med 1417 forsøkspersoner

Pasientene hadde RRMS. Pasientene med progredierende former for MS ble ikke inkludert i disse studiene. Effekt (Tabell 2) og sikkerhet ble vist hos pasienter med en score på Expanded Disability Status Scale (EDSS) i området 0-5 som hadde opplevd minst ett anfall i løpet av året før randomisering, eller som hadde et MR-bilde (MRI) av hjernen innen 6 uker etter randomisering som viste minst én gadoliniumforsterkende (Gd+) lesjon.

I DEFINE studien hadde pasientene følgende medianverdier for karakteristika ved baseline:

- Alder 39 år
- Sykdomsvarighet 7,0 år
- EDSS-score 2,0

I tillegg hadde 16 % av pasientene en EDSS-score på $>3,5$, 28 % hadde ≥ 2 anfall i det foregående året og 42 % hadde tidligere fått andre godkjente MS-behandlinger. I MR-kohorten hadde 36 % av pasientene som ble med i studien, Gd+ lesjoner ved baseline (gjennomsnittlig antall Gd+ lesjoner 1,4).

I CONFIRM studien hadde pasientene følgende medianverdier for karakteristika ved baseline:

- Alder 37 år
- Sykdomsvarighet 6,0 år
- EDSS-score 2,5

I tillegg hadde 17 % av pasientene en EDSS-score på $>3,5$, 32 % hadde ≥ 2 anfall i det foregående året og 30 % hadde tidligere fått andre godkjente MS-behandlinger. I MR-kohorten hadde 45 % av pasientene som ble med i studien, Gd+ lesjoner ved baseline (gjennomsnittlig antall Gd+ lesjoner 2,4). CONFIRM studien hadde også et utprøverblindet (dvs. studiebehandlingen var blindet for studielege/utprøver som vurderte responsen) sammenligningspreparat som var glatiramerasetat.

Sammenlignet med placebo hadde forsøkspersoner som ble behandlet med Tecfidera, en klinisk relevant og statistisk signifikant reduksjon i disse to endepunktene:

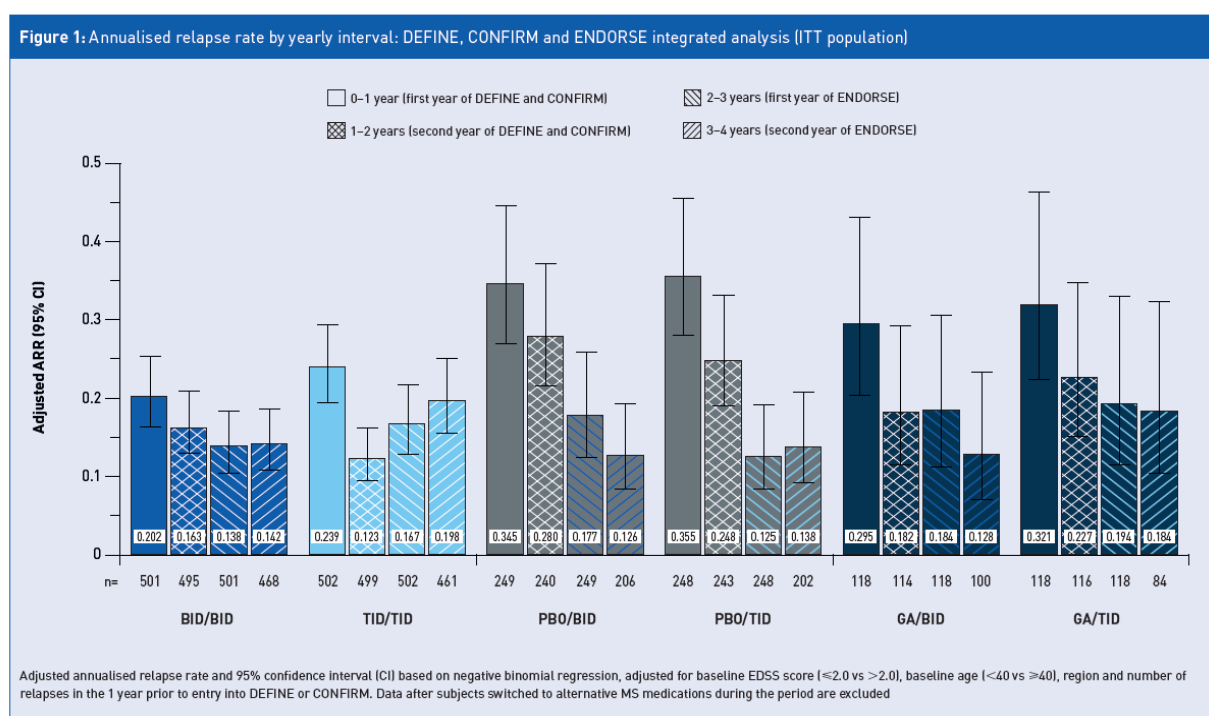
- Andelen av forsøkspersoner som fikk anfall etter 2 år (det primære endepunktet i DEFINE)
- Årlig anfallshyppighet etter 2 år (Det primære endepunktet i CONFIRM).

I CONFIRM studien var den årlige anfallshyppigheten for dimetylfumarat 0,224. For glatiramerasetat var 0,286 og for placebo 0,401, noe som tilsvarer en reduksjon på 29 % ($p = 0,013$).

Effekten av Tecfidera, versus placebo i de innsendte RTC anses som godt dokumentert. Pasientpopulasjonen som var inkludert i studiene anses også som relevant for den som anses til å bruke Tecfidera i norsk klinisk praksis.

En pågående studie, 109MS303 – ENDORSE, er en multisenter, parallell-gruppe, dose blindet studie med opptil 5 års utvidelse av DEFINE og CONFIRM studiene. Studien har til hensikt å undersøke langtidseffekt og sikkerhet for Tecfidera 240 BID (to ganger daglig) og TID (tre ganger daglig) hos pasienter med RRMS. Interim data fra ENDORSE er nylig publisert [9]. Firmaet har oppdatert den helseøkonomiske modellen basert på disse data og legger til at Tecfidera kan antas å ha lik effekt over årene (ikke waining ved bruken). Se Figur 1 ENDORSE 4 års oppfølging data.

Figur 1 ENDORSE 4 års oppfølging data



Tabell 2 Effekt data DEFINE og CONFIRM studiene

	DEFINE		CONFIRM		
	Placebo	Tecfidera 240 mg to ganger daglig	Placebo	Tecfidera 240 mg to ganger daglig	Glatiramer- acetat
Kliniske endepunkter^a					
Antall forsøkspersoner	408	410	363	359	350
Arlig anfallshyppighet	0,364	0,172***	0,401	0,224***	0,286*
Relativ risiko (95 % KI)		0,47 (0,37, 0,61)		0,56 (0,42, 0,74)	0,71 (0,55, 0,93)
Andel med anfall	0,461	0,270***	0,410	0,291**	0,321**
Hasardratio (95 % KI)		0,51 (0,40, 0,66)		0,66 (0,51, 0,86)	0,71 (0,55, 0,92)
Andel med bekreftet 12- ukers progresjon av funksjonsnedsettelse	0,271	0,164**	0,169	0,128 [#]	0,156 [#]
Hasardratio (95 % KI)		0,62 (0,44, 0,87)		0,79 (0,52, 1,19)	0,93 (0,63, 1,37)
Andel med bekreftet 24- ukers progresjon av funksjonsnedsettelse	0,169	0,128 [#]	0,125	0,078 [#]	0,108 [#]
Hasardratio (95 % KI)		0,77 (0,52, 1,14)		0,62 (0,37, 1,03)	0,87 (0,55, 1,38)
MR-endepunkter^b					
Antall forsøkspersoner	165	152	144	147	161
Gj.snittlig (median) antall nye eller nylig forstørrede T2-lesjoner i løpet av 2 år	16,5 (7,0)	3,2 (1,0)***	19,9 (11,0)	5,7 (2,0)***	9,6 (3,0)***
Lesjoner, gj.snittlig forhold (95 % KI)		0,15 (0,10, 0,23)		0,29 (0,21, 0,41)	0,46 (0,33, 0,63)
Gj.snittlig (median) antall Gd-lesjoner etter 2 år	1,8 (0)	0,1 (0)***	2,0 (0,0)	0,5 (0,0)***	0,7 (0,0)**
Odds ratio (95 % KI)		0,10 (0,05, 0,22)		0,26 (0,15, 0,46)	0,39 (0,24, 0,65)
Gj.snittlig (median) antall nye T1 hypointense lesjoner i løpet av 2 år	5,7 (2,0)	2,0 (1,0)***	8,1 (4,0)	3,8 (1,0)***	4,5 (2,0)**
Lesjoner, gj.snittlig forhold (95 % KI)		0,28 (0,20, 0,39)		0,43 (0,30, 0,61)	0,59 (0,42, 0,82)

^aAlle analyser av kliniske endepunkter var intent-to-treat; ^bMR-analyse brukte MR-kohort
*P-verdi <0,05; ** P-verdi <0,01; *** P-verdi <0,0001; # ikke statistisk signifikant

4.1.2 Mixed Treatment Comparison (MTC)

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

Hovedsakelig presenterer den fullstendige rapporten effekten av Tecfidera i forhold til alle de andre relevante preparatene. Firmaet har derimot valgt å modellere den relative effektforskjellen de ulike intervensjonene viser i forhold til placebo gjennom MTC. Legemiddelverket har etterspurt protokollen for disse resultatene (effektforskjell mot placebo og ikke mellom preparatene) og fikk deler av denne tilsendt den 19. juni 2014.

Effektdata som er brukt i modellen er resultatene fra MTC for EDSS-mot placebo og ARR. Inputdata i modellen kan ses i tabellen under:

Tabell 3 Behandlingseffekt data for EDSS parameter (MTC)

Treatment	Effect variable on disability progression	Value (95% CI)	Studies included in the mixed treatment comparison
Rebif (interferon beta-1a) 22 mcg	Confirmed disability progression sustained for 3 months at 24 months compared to placebo	0.73 (0.58 - 0.92)	1. AFFIRM trial (Placebo vs. Natalizumab 300 mg q4w) 2. BEYOND trial (IFN beta-1b 250 mcg EOD vs. GA 20 mg od) 3. CONFIRM trial (Placebo vs. GA 20 mg od vs. BG00012 240 mg bid) 4. Copolymer 1 trial (Placebo vs. GA 20 mg od) 5. DEFINE trial (Placebo vs. BG00012 240 mg bid) 6. FREEDOMS trial (Placebo vs. Fingolimod 0.5 mg od) 7. PRISM STUDY (Placebo vs. IFN beta-1a 22 mcg tiw vs. IFN beta-1a 44 mcg tiw)
Rebif (interferon beta-1a) 44 mcg	Confirmed disability progression sustained for 3 months at 24 months compared to placebo	0.65 (0.50 - 0.83)	
Betaferon/Extavia (interferon beta-1b)	Confirmed disability progression sustained for 3 months at 24 months compared to placebo	0.86 (0.55 - 1.35)	
Tysabri (natalizumab)	Confirmed disability progression sustained for 3 months at 24 months compared to placebo	0.55 (0.37 - 0.82)	
Copaxone (glatiramer acetate)	Confirmed disability progression sustained for 3 months at 24 months compared to placebo	0.83 (0.64 - 1.09)	
Avonex (interferon beta-1a)	No 3-month data available. Assumed the average of Rebif 22mcg and Rebif 44mcg	0.69 (0.54 - 0.87)	
Gilenya (fingolimod)	Confirmed disability progression sustained for 3 months at 24 months compared to placebo	0.80 (0.63 - 1.01)	
Tecfidera (dimetylfumarat)	Confirmed disability progression sustained for 3 months at 24 months compared to placebo	0.60 (0.43 - 0.84)	

Tabell 4 Behandlingseffekt data for ARR parameter (MTC)

Treatment	Effect variable on relapse	Value (CI)	Studies included in the mixed treatment comparison
Rebif (interferon beta-1a) 22 mcg	Annualized relapse rates compared to placebo	0.72 (0.62 - 0.83)	1. AFFIRM trial (Placebo vs. Natalizumab 300 mg q4w) 2. BECOME trial (IFN beta-1b 250 mcg EOD vs. GA 20 mg od) 3. BEYOND trial (IFN beta-1b 250 mcg EOD vs. GA 20 mg od) 4. Bornstein 1987 (Placebo vs. GA 20 mg od) 5. Calabrese 2011 (IFN beta-1a 30 mcg once weekly vs. IFN beta-1a 44 mcg tiw vs. GA 20 mg od) 6. CONFIRM trial (Placebo vs. GA 20 mg od vs. BG00012 240 mg bid) 7. Copolymer 1 trial (Placebo vs. GA 20 mg od) 8. DEFINE trial (Placebo vs. BG00012 240 mg bid)
Rebif (interferon beta-1a) 44 mcg	Annualized relapse rates compared to placebo	0.67 (0.60 - 0.74)	
Betaferon/Extavia (interferon beta-1b)	Annualized relapse rates compared to placebo	0.67 (0.60 - 0.76)	
Tysabri (natalizumab)	Annualized relapse rates compared to placebo	0.34 (0.29 - 0.40)	
Copaxone (glatiramer acetate)	Annualized relapse rates compared to placebo	0.65 (0.59 - 0.72)	
Avonex (interferon beta-1a)	Annualized relapse rates compared to placebo	0.78 (0.69 - 0.88)	

Gilenya (fingolimod)	Annualized relapse rates compared to placebo	0.45 (0.36 - 0.50)	9. Etemadafir 2006 (IFN beta-1a 44 mcg tiw vs. IFN beta-1b 250 mcg EOD vs. IFN beta-1a 30 mcg once weekly)
Tecfidera (dimetylfumarat)	Annualized relapse rates compared to placebo	0.53 (0.45 - 0.62)	10. European and Canadian Glatiramer trial (Placebo vs. GA 20 mg od) 11. EVIDENCE trial (IFN beta-1a 30 mcg once weekly vs. IFN beta-1a 44 mcg tiw) 12. FREEDOMS trial (Placebo vs. Fingolimod 0.5 mg od) 13. IFNB MS trial (Placebo vs. IFN beta-1b 250 mcg EOD) 14. IMPROVE trial (Placebo vs. IFN beta-1a 44 mcg tiw) 15. INCOMIN trial (IFN beta-1a 30 mcg once weekly vs. IFN beta-1b 250 mcg EOD) 16. Knobler 1993 (Placebo vs. IFN beta-1b 250 mcg EOD) 17. MSCRG trial (Placebo vs. IFN beta-1a 30 mcg once weekly) 18. PRISMS trial (Placebo vs. IFN beta-1a 22 mcg tiw vs. IFN beta-1a 44 mcg tiw) 19. REGARD trial (IFN beta-1a 44 mcg tiw vs. GA 20 mg od) 20. TRANSFORMS trial (IFN beta-1a 30 mcg once weekly vs. Fingolimod 0.5 mg od)

Bid: Twice daily; EOD: every other day; od: once daily; CrI: Credible interval

4.2 Legemiddelverkets vurdering av tilsendt klinisk dokumentasjon

4.2.1 Relevans for søknaden (PICO)¹

Studiepopulasjon i forhold til omsøkt pasientgruppe

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

Intervensjon i forhold til klinisk praksis

Intervensjonen er i samsvar med norsk klinisk praksis.

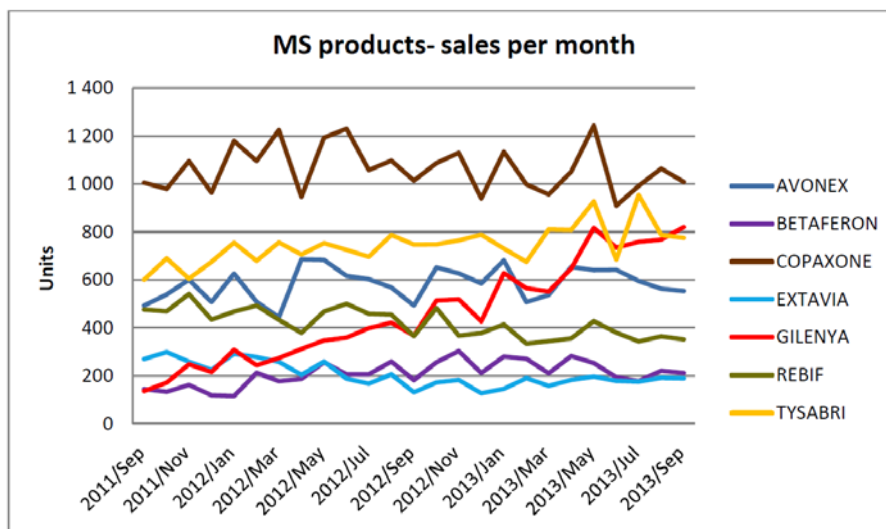
Komparator i forhold til klinisk praksis

Legemiddelfirmaet har bruk Copaxone og Gilenya som hovedkomparatorer i den helseøkonomiske modellen. Bakgrunnen for dette er Tecfideras indikasjon, effekt og tolerabilitet sammenlignet med førstelinje MS behandling, som søker mener gir grunnlag

¹ Patients, Intervention, Comparator, Outcome

for sterk konkurranse med Copaxone. Gilenya anses å bli fortrent i den forstand at mereffekten av Tecfidera fremfor Copaxone vil avverge overgangen til Gilenya til en viss grad. Produsenten presenterer også salgstall som viser at Copaxone og Gilenya er markedsledere basert på salg i DDD.

Figur 2 Salgstall for RRMS legemidler i DDD (Farmastat)



Resultater/utfallsmål (endepunkter)

Benyttede utfallsmål i RCT-ene, vist i avsnitt 4.1.1, er i henhold til EMAs krav for å vise effekt for MS preparatene. Legemiddelverket anser utfallsmålene som relevante. Allikevel mener Legemiddelverket at noen av disse effektmålene kan gi en del usikkerhet når det gjelder helseøkonomiske evalueringer. Dette fordi disse i stor grad er sammensatte endepunkter og fordi noen av effektmålene er målt over korte tidsintervaller. Spesielt gjelder dette for effektmålet 12 ukers sustained disability progression bekreftet over en 24 månedersperiode. Dette effektmålet anses å være usikkert og et lengre tidsperspektiv for sustained disability progression (6 måneder eller opptil 2 år) hadde vært foretrukket. Denne antagelsen fra Legemiddelverket er i henhold til tilbakemelding fra klinikere.

Det savnes dokumentasjon på på harde endepunkter som, f.eks. dødelighet.

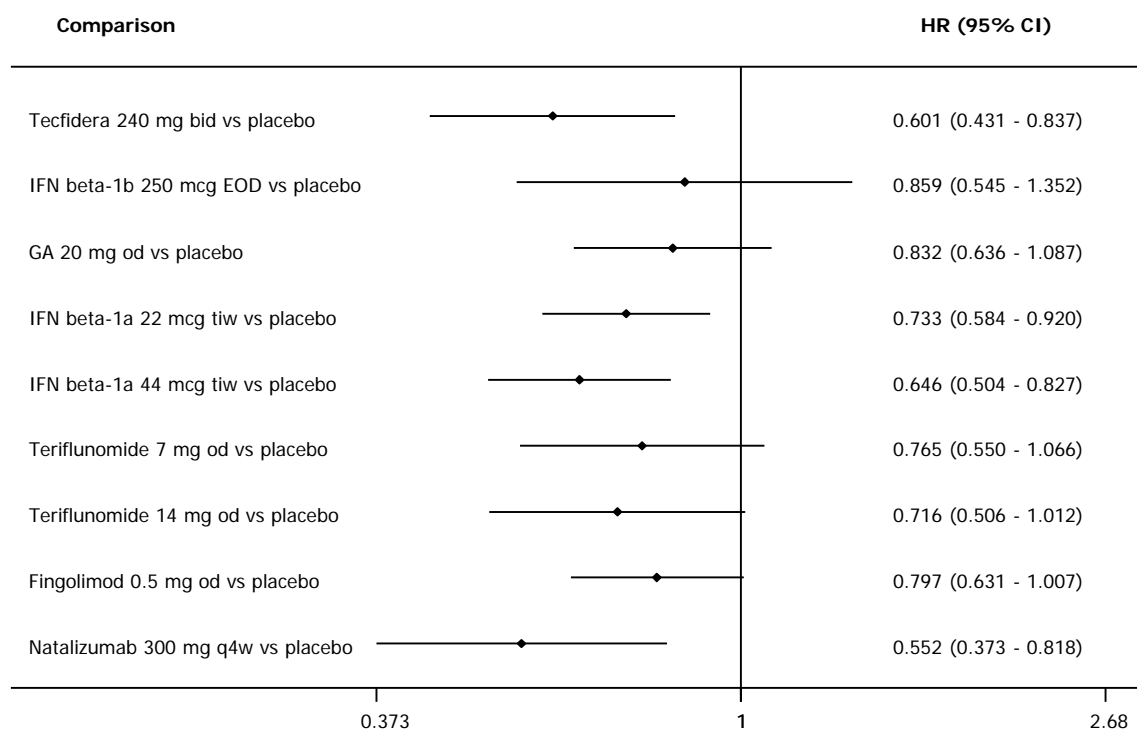
Firmaet bruker i den helseøkonomiske analysen data fra MTC som anvist i punktene over. Legemiddelverket har vurdert MTC og har følgende kommentarer (av betydning for utfallet).

Bruken av effektdata mot placebo:

Fullstendig protokoll er ikke blitt tilsendt Legemiddelverket, kun den benyttede analysemetoden og resultatene. Gjennom MTC vises en relativ effektforbedring til fordel for Tecfidera både når denne sammenlignes med de andre behandlingalternativene og når

de ulike behandlingsalternativene sammenlignes mot placebo. Legemiddelverket ser at Tecfidera får en betydelig fordel ved å bruke de relative effektene mot placebo, både på sustained disability progression og ARR mot placebo. Dette vises i figurene under

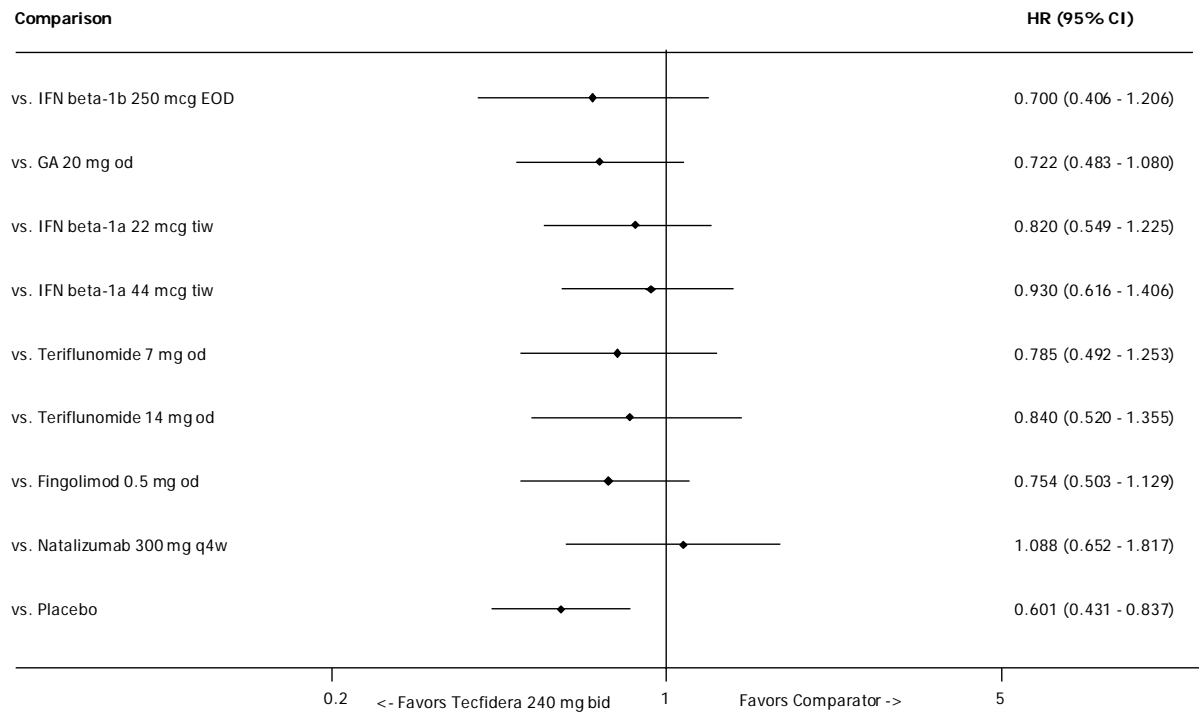
Figur 3 Hazard ratio and 95% CIs for MTC of confirmed disability progression sustained for 3 months at 24 months MOT PLACEBO



Skulle firmaet bruke effekten av Tecfidera i forhold til de relevante komparatorene skulle resultatene bli som følger:

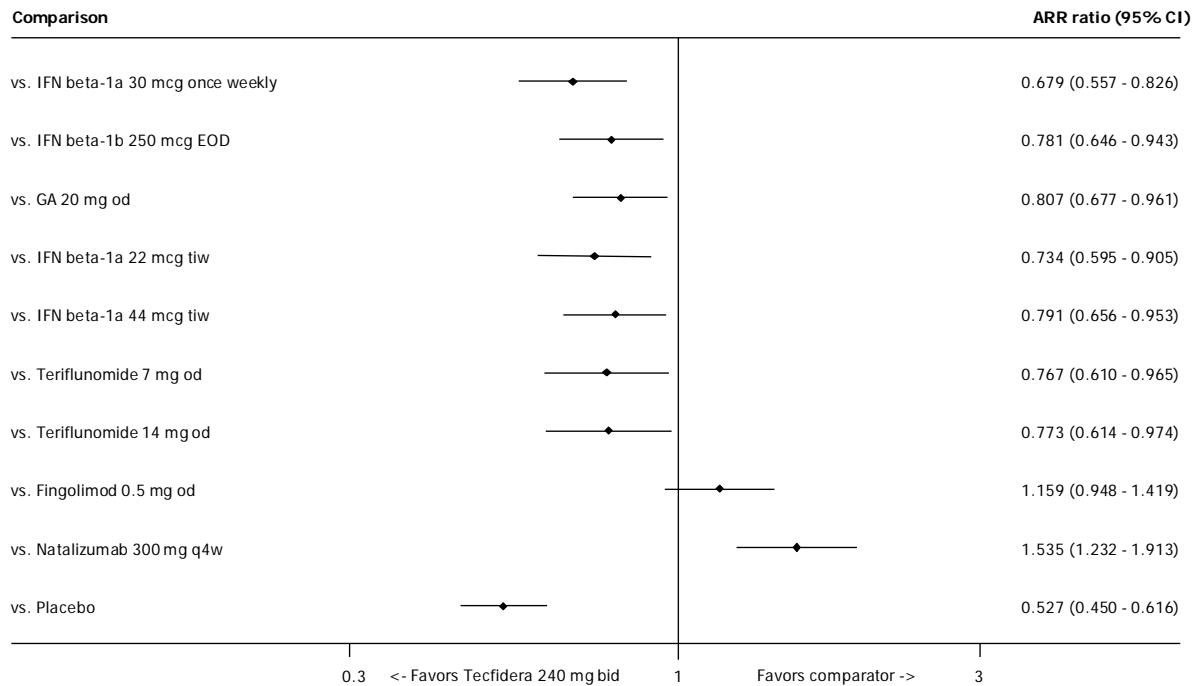
|

Figur 4: Summary plot of the hazard ratio and 95% CIs for MTC of confirmed disability progression sustained for 3 months at 24 months for Tecfidera 240 mg bid versus comparators



bid: Twice A Day; CI: Confidence Interval; EOD: Every Other Day; GA: Glatiramer Acetate; HR: Hazard ratio; IFN: Interferon; mcg: Microgram; mg: Milligram; MTC: Mixed Treatment Comparison; od: Once Daily; q4w: Every 4 Weeks; tiw: Thrice a Week; Hazard ratio <1 indicates better efficacy of intervention

Figur 6: Summary plot of the rate ratio and 95% CIs of for MTC of annualized relapse rate for Tecfidera 240 mg bid versus comparators



ARR: Annualized Relapse Rate; CI: Confidence Interval; EOD: Every Other Day; GA: Glatiramer Acetate; IFN: Interferon; mcg: Microgram; mg: Milligram; MTC: Mixed Treatment Comparison; od: Once Daily; q4w: Every 4 Weeks; tiw: Thrice a Week; ARR ratio <1 indicate better efficacy of intervention

I tillegg til å se ut som å øke forskjellen i effekt (i favør av Tecfidera), ser Legemiddelverket at bruken av resultatene for sustained disability progression fra MTC medfører en betydelig usikkerhet.

Det er veldig få studier som er inkludert i MTC for EDSS. Dette medfører ustabilitet i resultatene fra MTC. Legemiddelverket er av den oppfatning at en framtidig inklusjon av andre relevante studier i MTC vil medføre en betydelig endring i resultatene for sustained disability progression (dårligere for Tecfidera, enten mot placebo eller mot andre relevante alternativer). En gjennomgang av HR fra MTC og HR fra RCT for alle preparater viser at det blir en stor endring (i favør Tecfidera) i den absolutte forskjell mellom Tecfidera og Copaxone:

Tabell 5 Sustained disability progression confirmed at 12 months HR fra RCT

Study Name	Intervention vs. Comparator	HR (95%CI)	Whether reported in publication
FREEDOMS II trial	Fingolimod 0.5 mg od vs. Placebo	0.83 (0.61 - 1.12)	Reported
FREEDOMS trial	Fingolimod, 0.5 mg od vs. Placebo	0.70 (0.52 - 0.96)	Reported
CONFIRM trial	TECFIDERA 240 mg bid vs. Placebo	0.79 (0.52 - 1.19)	Reported
CONFIRM trial	GA 20 mg od vs. Placebo	0.93 (0.63 - 1.37)	Reported
DEFINE trial	TECFIDERA 240 mg bid vs. Placebo	0.62 (0.44 - 0.87)	Reported
Copolymer 1 trial	GA 20 mg od vs. Placebo	0.86 (0.55 - 1.36)	Calculated

Det vises en absolutt forskjell på 0,23 mellom HRs for Tecfidera og GA ved å bruke MTC, mens forskjellen er betydelig mindre ved å bruke data fra CONFIRM studien (0.14). Ved bruk av tallene fra MTC vil derfor effektforskjellen mellom Tecfidera og Copaxone være langt større enn det som faktisk er vist i studien. Sammenlignende er den absolutte forskjell mellom HRs for Gilenya og Copaxone bare 0.08. Siden Gilenya er ansett som et relativt effektivt legemiddel, virker det som om resultatene av MTC er lite robuste. Dette skyldes både, kvaliteten av underliggende studier, og at få studier er inkludert. Hensikten med en MCT er å styrke resultatene funnet i kliniske studier ved å bruke informasjon fra lignende studier (forutsett at disse er like nok for å kunne sammenstille informasjonen). Den store heterogeniteten av underliggende studier sammen med usikkerheten rundt en forandring i sustained disability progression (som diskutert i avsnittene over), vil etter Legemiddelverkets syn føre til en mer usikker estimering av effekten heller enn å styrke effekten vist i studiedata.

Legemiddelverket stiller seg derfor kritisk til resultatene fra MTC og velger i sine egne beregninger å benytte data fra CONFIRM studien. Legemiddelverket mener ikke at disse er de beste data som kunne brukes, men er mindre usikre enn disse fra MTC.

4.2.2 Kvalitet av dokumentasjonen

Innsendt dokumentasjon fra Tecfideras RCT-ene

- er relevant for den pasientpopulasjon som antas å bruke Tecfidera.
- anses relevant for intervensjonen det vurderes (Tecfidera 24 mg 2 ganger daglig) og i henhold til norsk klinisk praksis.
- anses som godt nok til å dokumentere effekt- og sikkerhetsdata for Tecfidera .

Innsendt dokumentasjon fra Tecfideras RCT-ene

- Legemiddelverket stiller seg kritisk til resultatene fra MTC og velger å bruke i sine egne beregninger data fra CONFIRM studiene. Legemiddelverket mener ikke at disse er de beste data som kunne brukes men er mindre usikre enn disse fra MTC.
- Legemiddelverket vil utelukkende bruke Copaxone som komparator, da Gilenya ikke var inkludert i CONFIRM studien.

5 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE AV DIMETYLFUMARAT (TECFIDERA)

For å belyse dimetylfumarats (Tecfideras) kostnadseffektivitet har produsenten levert inn en helseøkonomisk analyse utviklet i samarbeid med Link Medical Research. Analysen tar utgangspunkt i effektdata fra MTC modellert sammen med relevante kostnader i 30 år. Resultater fra analysen viser at Tecfidera dominerer begge de to komparatorerne glatrimmer acetat (Copaxone) og fingolimod (Gilenya).

5.1 Modell, metode og forutsetninger

I analysen benyttes en markovmodell hvor pasientene kan flyte mellom ulike stadier av funksjonshemming basert på modellen av Chilcott et al. kalt School of Health of Related Research (SchARR). Her ble ulike helsestadier definert etter Kurtzkes EDSS med et års sykluslengde. Sykdomsprogresjon ble hentet fra London Ontario dataset [10, 11] mens relaps rater ble hentet fra en kohortstudie [12]. En vedvarende effekt av tiltakene ble modellert utover studieperioden for både progresjon og relaps rate.

Firmaets modell har fire stadier:

- RRMS EDSS 0-6 (on treatment)
- RRMS EDSS 0-9 (withdraw)
- SPMS EDSS 0-9 (withdraw)
- Death

Pasientene entrer modellen basert på en baseline RRMS stadie. Deretter flyttes de til høyere eller lavere EDSS stadier basert på overgangssannsynligheter beregnet ut i fra MTC. Pasientene kan også bli værende i samme EDSS-stadie gjennom flere sykluser eller progrediere til SPMS hvor pasientene gjerne opplever færre angrep men progredierer fortere enn hva som er tilfelle for RRMS. Når en pasient har progrediert til SPMS kan han enten progrediere videre til en høyere EDSS eller bli værende i samme EDSS, men ikke bevege seg ned i EDSS-status. Når en pasient når SPMS avsluttes også behandlingen i tråd med svenske behandlingsretningslinjer. Modellen benytter et års sykluser.

Kostnad og QALY per pasient er avhengig av tid i ulike EDSS-stadier, insidensen av MS angrep og bivirkninger av behandling. Alle disse er igjen avhengig av ulike behandlinger

og tid på disse. Ingen behandling ble modellert til å ha effekt på transisjonen fra RRMS til SPMS.

5.1.1 Analyseperspektiv

Som base case benytter søker et samfunnsperspektiv med omsorgskostnader og disutility inkludert. Dette mener søker er relevant da RRMS er en sykdom som til dels innebærer betydelig grad av funksjonshemming og dermed også behov for bistand fra pårørende. Søker har også gjort det mulig å benytte et betalerperspektiv hvor kun direkte kostnader benyttes.

5.1.2 Pasientpopulasjonen

Modellen benytter en pasientpopulasjon med kjennetegn som vist i tabellen under (Tabell 6 Cohort characteristics used in the Tecfidera[®] CE model (all patients)).

Tabell 6 Cohort characteristics used in the Tecfidera[®] CE model (all patients)

Demographic variable	Value	Source
Cohort starting age	37.8	Tecfidera [®] clinical trial data (Tecfidera [®] BID and placebo arms, Tecfidera [®] , DEFINE and CONFIRM)
Female/male ratio	2.5	Tecfidera [®] clinical trial data (Tecfidera [®] BID and placebo arms, DEFINE and CONFIRM)
EDSS distribution	EDSS 0: 5.05% EDSS 1: 8.52% EDSS 2: 34.08% EDSS 3: 22.94% EDSS 4: 20.64% EDSS 5: 8.65% EDSS 6: 0.12% EDSS 7: 0.00% EDSS 8: 0.00% EDSS 9: 0.00%	Tecfidera [®] clinical trial data ITT (Tecfidera [®] BID and placebo arms, DEFINE and CONFIRM)

Legemiddelverket har suprt overnevnte klinikere om pasientpopulasjons EDSS distribusjon brukt i modellen er rimelig i henhold til den norske pasientpopulasjonen. En samlet vurdering er at dersom Tecfidera stort sett vil brukes i bytte fra annen førstelinjebehandling, vil pasientpopulasjonens EDSS-distribusjon vare ganske lik. Hvis Tecfidera derimot brukes som den første av førstelinjealternativene, vil pasientpopulasjonen ha lavere EDSS-status. Siden legemiddelfirmaet bruker Copaxone og Gilenya som komparatorer, er Legemiddelverket i den forstand at flest pasienter vil komme fra bytte fra en annen førstelinjebehandling (interferonene).

5.1.3 Intervensjon

Intervensjonen er dimetylfulmarat (Tecfidera) 240 mg dosert to ganger daglig.

5.1.4 Komparator

Copaxone: Dosering brukt i modellen er i henhold til preparatomtale og klinisk praksis.

Gilenya: Dosering brukt i modellen er i henhold til preparatomtale og klinisk praksis.

Den leverte helseøkonomiske modellen åpner også for at det kan foretas sammenligninger mellom Tecfidera og andre legemidler til bruk mot RRMS som Rebif, Betaferon, Extavia, Tysabri, Avonex og Teriflunomide.

5.1.5 Effekt, bivirkninger og helsenytte (input data)

Den helseøkonomiske analysen benytter effekter fra MTC som input for å belyse Tecfideras effekt sammenlignet med komparatorerne. Effektdata som brukes er i forhold til placebo for både intervensjon og komparatorerne.

5.1.5.1 Effekt

I modellen er effekten av Tecfidera inkludert gjennom fire forskjellige parametre:

- Behandlingseffekt på disability progression (hasard ratio for disability progression ratene i forhold til placebo anvendt på det naturlig forløp for overgangssannsynlighetene)
- Behandlingseffekt på annual relapse rate (ARR) i forhold til placebo anvendt på den naturlig forløp for ARR
- Behandlingseffekt for overgangen til SPMS: Dette er satt til 0% i modellens base case, dvs. ingen behandlingseffekt på overgangen til SPMS
- Behandlingseffekt på disability regression (hasard ratio på disability regression ratene i forhold til placebo). Denne er inkludert i modellen men ikke bruk i innsendt base case

Det er hovedsakelig da to effektmål som gir opphav til de forskjeller i QALY-verdier som analysen presenterer.

- Effekten på ARR
- Effekten på sustained disability progression. Dette er målt som 12 ukers sustained disability progression etter 24 måneder

ARR

Når det gjelder ARR har Legemiddelverket har forsøkt å finne ut hva er den mest brukte definisjon av ARR ved å spørre overnevnte klinikere. Dette fordi definisjonen på ARR varierer til en viss grad. Oppsummert kan det sies at i Norge defineres ARR som (gjennomsnittlig) antall angrep per år per pasient.

12 week sustained disability progression at 24 months

Det er en del usikkerhet med dette utfallsmålet. Dette er delvis på grunn av definisjonen av week sustained disability progression kan variere fra studie til studie. Også anses 12 ukersperiode som for kort til å etablere en endring i EDSS.

5.1.5.2 Bivirkninger

Når det gjelder bivirkningene for behandlingsalternativene, er følgende tatt inn i modellen:

- Mest hyppige bivirkninger for Tecfidera ($\geq 5\%$ insidens i hvilken som helst behandlingsgruppe fra Tecfidera studiene)
- Hyppige bivirkninger for Tecfidera som er blitt publiserte og tatt ut av det systematiske litteratursøket
- Legemiddelfirmaet har tatt en konservativ tilnærming når det gjelder sammenligningen med andre preparater. Det er her inkludert bivirkninger som er rapportert i studiene for Tecfidera og ikke alle andre bivirkninger kjent for de andre preparatene'

5.1.5.3 Helsenytt

Helsenyttevektorer for EDSS-stadier ble hentet fra de kliniske studiene for Tecfidera gjennom å sammenslå observasjoner fra hvert EDSS stadie (0-9) og deretter beregne gjennomsnitt EQ-5D skår for hvert av stadiene.

5.1.6 Kostnader (input data)

Kostnadene som inkluderes i analysen er inndelt i fire hovedkategorier:

- Kostnader direkte forbundet med intervensjon og komparatorer
- Kostnader til behandling av sykdommen
- Indirekte kostnader
- Kostnader til håndtering av bivirkninger

Kostnader forbundet med de ulike EDSS-stadiene er hentet fra en studie av Svensen et al [13] mens de øvrige kostnadene kommer fra LIS- regneark for MS med estimer fra HERON. Kostnader til behandling av sykdommen tilordnes ulike EDSS-stadier fra 1 til 9, og er i tillegg gruppert etter tre hovedkategorier; direkte-, indirekte- og samfunnskostnader. Disse er så summert på ulike måter for å presentere ulike totalsummer til ulike behov som vist i

Tabell 7.

Tabell 7. EDSS kostnader

EDSS	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Direct cost	126,24	122,64	221,64	254,4	452,04	450,96	413,88	787,8	662,76
Indirect cost	191,64	198,84	299,52	336,12	422,52	377,64	398,88	469,2	489,6
Total cost	318	321,6	521,16	590,52	874,56	828,6	812,76	1257	1152,36
Societal cost	140,88	161,4	195	234	252,36	296,52	249,12	368,64	330
Total + society	458,88	483	716,16	824,4	1126,92	1125,12	1061,88	1625,64	1482,36
Indirect + society	332,52	360,24	494,52	570,12	674,88	674,16	648	837,84	819,6

Kostnadene er presenter i 1000 NOK. Som vist øker kostnadene med økende alvorlighetsgrad av sykdommen representert som høyere EDSS-status. Økningstakten er imidlertid ikke like stor, slik at indirekte kostnader, som er den største kostnadsposten hos EDSS-status 1, blir underordnet direkte kostnader i EDSS-status 9. De direkte kostnadene, som vist i tabellen, er eksklusive intervensjons- og komparator-kostnader, da det er slik kostnadene er presentert i Svendsen et al [13]. Kostnadenes størrelsesorden viser at legemiddelkostnadene til behandling av RRMS er underordnet de øvrige kostnadene.

5.2 Resultater

Resultater fra de helseøkonomiske analysene viser at Tecfidera dominerer de to ulike behandlingsalternativene.

Cost	TECFIDERA	Glatiramer acetate	Fingolimod
Treatment			
Treatment costs	446 994	255 051	598 829
Administration costs	30 482	32 786	36 568
EDSS state costs	20 791 991	21 163 357	21 064 580
Total costs	21 269 468	21 451 193	21 699 978
LYs	16,30	16,28	16,28
QALYs	5,61	5,30	5,36
Cost/QALY (ICER)	-	576 912	-
Net benefit		339 224	556 305

Dette er et resultat av at følgende:

- Sammenlignet med glatrimmer acetate (Copaxone)
 - Tecfidera viser gjennom MTC en bedre (signifikant) effekt på annual relaps rate
 - Tecfidera viser gjennom MTC en bedre effekt (ikke signifikant) på 12 week sustained disability progression at 24 months
 - Dette gir Tecfidera en QALY gevinst på 0,31
 - Tecfidera har en høyere legemiddelkostnad, men denne blir underordnet øvrige kostnader knyttet til EDSS
 - Dette gir Tecfidera en kostnadsbesparelse på 181 725 NOK
 - Til sammen gjør dette at Tecfidera dominerer Copaxone
- Sammenlignet med fingolimod (Gilenya)
 - Tecfidera viser gjennom MTC en dårligere effekt (ikke signifikant) på annual relaps rate
 - Tecfidera viser gjennom MTC en bedre effekt (ikke signifikant) på 12 week sustained disability progression at 24 months
 - Dette gir i sum Tecfidera en QALY gevinst på 0,25
 - Tecfidera har en lavere legemiddelkostnad, og en lavere behandlingskostnad, og dette gir til sammen en kostnadsbesparelse på 430 510 NOK
 - Til sammen gjør dette at Tecfidera dominerer Gilenya

5.3 Sensitivitets- og scenarioanalyser

Produsenten har utført både deterministiske en-veis sensitivitetsanalyser og probabalistiske sensitivitetsanalyser. Typiske parametre som undersøkes er kostnader for EDSS utvikling og relaps rate, pasientenes nyttevekter, og Tecfideras effekt på relaps og sykdomsutvikling. Legemiddelverket har med bakgrunn i blant annet disse analysene laget en egen base case analyse.

5.4 Legemiddelverkets vurdering av innsendt økonomisk analyse

5.4.1 Relevans av analysen mht søkt PICO

- Pasientpopulasjonen
 - Den modellerte pasientpopulasjonen synes å stemme overens med pasientpopulasjonen fra studiene, MTC og den som antas å speile norsk klinisk praksis
- Intervensjon
 - Denne er relevant og doseringen er lik mellom norsk klinisk praksis og modellen
- Komparator og utfallsmål

- Legemiddelverket har mottatt en protokoll for MTC der effektdata for Tecfidera er sammenlignet med alle andre behandlingsalternativer (placebo inkludert). Legemiddelverket har etterspurt protokollen for MTC der resultatene for komparatorene mot placebo er beskrevet.
- Som diskutert under avsnitt 2.1.2 mener Legemiddelverket at effektdata fra MTC er for usikre og velger derfor å bruke, i sine egne beregninger, data fra CONFIRM studien, der Tecfidera og Copaxone er behandlingsarmer. Legemiddelverket bruker ikke Gilenya med dette grunnlaget.
- Det er viktig å legge merke til at i CONFIRM studiens behandlingsarm med Copaxone ikke var designet for å kunne sammenligne effektresultater mellom intervensjonene. Dette medfører en del usikkerhet i resultatene, men betydelig lavere enn det det medfører å bruke data fra MTC. Det er også viktig å bemerke at ikke statistisk signifikante forskjeller kan brukes i helseøkonomiske modeller. For eksempel i den opprinnelig innsendte modell med effektdata fra MTC-en, er effekt data for EDSS og ARR ikke statistisk signifikante men allikevel brukte firma disse.

5.4.2 Modellstruktur

Modellstrukturen som benyttes synes å ivareta de viktigste elementene ved RRMS som attakker og sykdomsutvikling. Den benyttede modellen er også basert på Ganis modell benyttet for å belyse Tysabris kostnadseffektivitet [14] og modellverket med ulike EDSS-stadier er således tidligere utprøvd og vurdert.

Legemiddelverket vurderer den benyttede modellen som relevant. Legemiddelverket finner også at det er positivt at denne modellen er benyttet og vurdert tidligere. Med hensyn på utfallsmålene synes modelleringen som inhensyntar EDSS-utvikling relevant. Modellen er imidlertid svært sensitiv for noen parametre mens andre er tilsynelatende ikke-relevante. Legemiddelverket er således i tvil om modellen faktisk reflekterer Tecfideras relative effekt og kostnader i forhold til komparatorene og den kliniske hverdag.

12 week sustained disability progression confirmed at 24 months

Dette er modellens viktigste parameter og gir grunnlag til nesten hele QALY-gevinsten. Dette fordi den påvirker progredieringstakten til pasientens EDSS-utvikling. EDSS utvikling er også (som tidligere omtalt) veldig betydningsfullt på kostnadssiden. EDSS-utviklingen slår således inn på begge sider av brøken og blir derfor utvilsomt modellens viktigste og mest sensitive parameter.

Annual relaps rate

Denne parameteren, som er en av to effektmål fra MTC (og studiene), påvirker kostnadseffektiviteten i svært liten grad.

Tidshorisont

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

Waining

Denne parameteren måler hvor lenge det er antatt at Tecfidera har full effekt. Som tidligere nevnt ble denne effekten justert fra firmaets siden grunnet interim-data fra ENDORSE. Dette har en relativt stor innvirkning på ICER da dette øker tiden Tecfidera har effekt på EDSS-utvikling og er således sterkt knyttet til denne viktigste parameteren. I den oppdaterte analysen legger produsenten til grunn en waining effekt på 100 % for hele tidsperspektivet. Legemiddelverket er kritisk til en antagelse om en wainingeffekt på 100 % så langt utover det det finnes studiedata for (4 år).

Adverse events

Firmaet skriver i sin analyse at det er gjort en konservativ tilnærming til inklusjon av adverse events. Dette er ikke vurdert inngående fra Legemiddelverkets side da adverse events har en svært liten innvirkning (mereffekt til fordel for Tecfidera på 0,002 QALY) på resultatet relativt sett i forhold til disability progression.

Tablett vs. injeksjon

Dette er en åpenbar administrasjonsfordel for Tecfidera. Firmaet har allikevel valgt å ikke modellere inn en slik fordel. Legemiddelverket har tidligere vurdert og dokumentert en økt betalingsvillighet for administrasjonsformen tabletter vs. sprøyter [15]. Legemiddelverket mener at en modellering av Tecfideras kostnadseffektivitet burde ihensynta også dette elementet. At det ikke er inkludert er en konservativ tilnærming til Tecfideras kostnadseffektivitet.

Drop-out rate

Denne parameteren påvirker den modellerte effekten av intervensjon og komparator. Drop-out rate er negativt korrelert med effekt av intervensjonen/komparatoren. I modellen har Tecfidera har en høyere drop-out rate enn Copaxone (data fra MTC).

5.4.3 Effekt- og helsenyttedata i modellen

Tecfideras effekt er godt dokumentert gjennom studiene DEFINE og CONFIRM. Hva gjelder Tecfideras mereffekt sammenlignet med glatrimercetat og fingolimod, er dokumentasjonsgrunnlaget mindre sikkert. Da det ikke er gjort direkte sammenlignende studier mellom dimetylfumarat og de to komparatorene, er det istedenfor gjort en MTC som grunnlag for sammenligningen som senere benyttes i den helseøkonomiske analysen. Bruken av AAR som effektmål ansees som rimelig da dette er primær og/eller sekundær endepunkt i de fleste studiene som evaluerer effekten av behandlinger mot RRMS. Hva gjelder bruken av effektmålet 12 week sustained disability progression confirmed at 24 months, er Legemiddelverket mer kritisk. Dette fordi Legemiddelverket mener at to år er en begrenset tidshorisont for å måle behandlingseffekt på sykdomsutvikling og i tillegg

hadde en måling av EDSS skår etter seks måneder heller enn 12 uker vært å foretrekke. Dette er i tråd med tilbakemelding fra klinikere og er også et usikkerhetsmoment som firmaet selv trekker frem.

5.4.4 *Kostnadsdata*

MS er en kostbar sykdom grunnet høy grad av funksjonshemming og behov for assistanse og behandling. I tillegg er sykdommen kronisk og en MS pasient kan leve med sykdommen i lang tid.

Produsenten av Tecfidera har beregnet kostnader ved bruk av Tecfidera sammenlignet med Copaxone. Av analysens resultater fremgår det tydelig at det er kostnadene en pasient pådrar seg i de ulike EDSS-stadiene som veier tyngst, mens legemiddelkostnadene er underordnet i størrelse. Dette eksemplifiser gjennom modellen som tilordner Tecfidera en behandlingskostnad per pasient på 456 406 NOK, mens EDSS kostnader per pasient er på 11 344 240 NOK. Direkte legemiddelkostnad er forskjellig mellom Tecfidera (123 938 NOK per år) og Copaxone (69 003 NOK per år). Denne legemiddelkostnaden blir underordnet (mindre) forskjeller i effekt på sykdomsutvikling som resulterer i store besparelser for Tecfidera som, viser bedre resultater på sykdomsutvikling enn sine komparatorer.

De ulike kostnadskomponentene er som tidligere omtalt inndelt i direkte, indirekte og sosioøkonomiske kostnader. Disse er hentet fra en publikasjon av Svendsen [13]. Publikasjonen sier om sosioøkonomiske kostnader at i tillegg til pasientens evne til å delta i betalt arbeid, vil han også kunne oppleve redusert evne til å delta i ubetalt arbeid eksempelvis i hjemmet gjennom husarbeid, oppdragelse og også fritidsaktiviteter. I tillegg til dette vil pasienten også kunne oppleve smerter og angst grunnet sin MS og dette kan også ramme og påvirke pårørende.

Legemiddelverket har vurdert kostnadskomponenten sosioøkonomiske kostnader og finner at denne ikke bør inkluderes i den legemiddeløkonomiske analysen av Tecfidera. Svendsen 06 er en cost of illness study, og for å fange opp alle relevante kostnader ved MS kan det synes relevant å inkludere denne. Den foreliggende helseøkonomiske analysen derimot, er en cost utility analyse, hvor nyttekomponenten inkluderes i sin helhet på den ene siden av brøken. Smerter, angst og lidelse vil da inkluderes som redusert livskvalitet på effektsiden heller enn kostnadssiden. Behov for assistanse som resultat av redusert evne til produksjon i hjemmet vil inkluderes som direkte kostnader på kostnadssiden.

Legemiddelverket har også vært i kontakt med forfatteren. Svendsen henviser selv til en annen publikasjon [16] (Svendsen 07) som han mener inneholder kostnader som er bedre egnet til formålet. Denne publikasjonen var opprinnelig benyttet som kostnadsgrunnlag for en helseøkonomisk vurdering av natalizumab (Tysabri). Legemiddelverket kontaktet derfor

produsenten av Tecfidera og ba om at Svendsen 07 ble benyttet som kilde for økonomiske kostnader. Denne publikasjonen inneholdt ikke sosioøkonomiske kostnader.

5.5 Diskusjon og Legemiddelverkets egne beregninger

Legemiddelverket mener at produsentens beregning av Tecfideras kostnadseffektivitet er usikker. Dette med bakgrunn i tidligere omtalte momenter som dokumentasjon for mereffekt, modellering av helseøkonomiske data, waining osv. Legemiddelverket har derfor kommet frem til et eget scenario hvor følgende parametre er endret:

- Tidshorisont – Med bakgrunn i foreliggende data for Tecfideras effekt og sikkerhet, og med bakgrunn i den helseøkonomiske modellens sensitivitet for flere parametre, mener Legemiddelverket at det å modellere Tecfideras kostnadseffektivitet med en tidshorisont på 30 år blir for usikkert. Legemiddelverket har derfor i sitt scenario valgt en tidshorisont på 20 år. Dette er fortsatt 18 år mer enn vi har studiedata for, men Legemiddelverket mener at en endret tidshorisont reduserer usikkerheten til et akseptabelt nivå.
- Waining – Produsenten har som tidligere beskrevet levert interim-data for ENDORSE som viser lite tegn til waining etter 4 år. Legemiddelverket er derfor enig i produsentens modellering hvor waining effekten er 0 % de første fire årene, som er lengre enn produsentens base case, både for Tecfidera og komparator. Legemiddelverket mener imidlertid at det er usikkert å anta en waining effekt på 0 % i en periode utover den det foreligger studiedata for. Legemiddelverket velger derfor i sitt scenario å modellere full effekt av Tecfidera i de første fire årene (100%), 75 % fra år fem til ti og 50 % (som modellert i firmaets base case) fra år 10+. Det samme modelleres for komparator.
- Kostnader for EDSS – Legemiddelverket bruker, som søkers oppdaterte analyse, data fra Svendsen 07.
- 12 week sustained disability progression at 24 months – Denne variabelen er som tidligere omtalt modellens mest sensitive parameter. Det er i tillegg knyttet stor usikkerhet til dokumentasjonsgrunnlaget for mereffekten til Tecfidera sammenlignet med Copaxone på denne variabelen. Legemiddelverket har sett på Hazard ratioer for DEFINE studien som viser en forskjell på 0,14 i favør Tecfidera (0,93 vs 0,79). I MTC er denne forskjellen på 0,23 i favør Tecfidera (0,83 vs 0,6). Dette er en mereffektsøkning på 0,09 som bidrar betydelig til å øke Tecfideras kostnadseffektivitet. Målt som Net Monetary Benefit med en betalingsvillighet på 500 000, gir dette en økning i Tecfideras kostnadseffektivitet på 156 206. Med bakgrunn i det usikre dokumentasjonsgrunnlaget MTC representerer for disability progression, velger Legemiddelverket i sitt scenario å benytte rådata fra CONFIRM som inputdata for disability progression.

Dersom alle andre forhold beholdes, men de ovenfor nevnte endringene tas til følge, fører dette til en ICER på 84 926 som vist i Tabell 8 Legemiddelverkets egne beregninger. Dette er et resultat som Legemiddelverket, med den foreliggende dokumentasjonen, finner er mest sannsynlig. Legemiddelverket ser at dette er et mer konservativt estimat enn produsentens base case, men mener samtidig at det er et mindre konservativt estimat enn et scenario hvor en mereffekt (målt i disability progression) på Tecfidera sammenlignet Copaxone vurderes som for usikker til å kunne tillegges vekt.

Tabell 8 Legemiddelverkets egne beregninger

Cost	Tecfidera	Glatiramer acetate	Difference
Treatment			
Treatment costs	432 393	249 657	182 736
Administration costs	29 486	32 092	-2 606
MS - EDSS state			
EDSS state costs	8 606 882	8 771 849	-164 966
Total costs	9 068 761	9 053 598	15 163
LYs	13,268	13,263	0,005
QALYs	5,559	5,381	0,179
Cost/QALY (ICER)	84 926		84 926
Cost/LY			2 966 130

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

6 BUDSJETTKONSEKVENSER

Produsenten av Tecfidera har beregnet de budsjettmessige konsekvensene av at det blir besluttet at Tecfidera skal tas i bruk. For å beregne disse konsekvensene har produsenten sett på markedssituasjoner, en hvor Tecfidera blir anbefalt tatt i bruk og en hvor Tecfidera ikke blir anbefalt tatt i bruk. Resultatene av disse analysene subtraheres således fra hverandre for å finne merutgiftene som følge av innføring av tiltaket.

En videre introduksjon av Tecfidera i MS-markedet, fører til en foretregning av komparatorene Copaxone og Gilenya ifølge produsenten. Dette fordi Tecfidera antas å ha en bedre effekt på sykdomsutvikling og alt i alt er et mer kostnadseffektivt behandlingsalternativ enn de to komparatorene. Produsenten ser for seg et anslag på ■■■ pasienter fordelt på disse tre legemidlene. I det Tecfidera fortsatt skal finansieres i den

norske helsesektoren ser man for seg en økning på [redacted] pasienter de første fem årene, mens Copaxone [redacted] pasienter og Gilenya [redacted], dette vises i Tabell 9 budsjettberegninger Tecfidera anbefalt

Tabell 9 budsjettberegninger Tecfidera anbefalt

TECFIDERA anbefalt					
	2014	2015	2016	2017	2018
TECFIDERA	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Gilenya	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Copaxone	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<i>total</i>	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Utgifter (årlige utgifter per pasient * antall pasienter per år)					
	2014	2015	2016	2017	2018
TECFIDERA	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Gilenya	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Copaxone	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<i>total</i>	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Dersom Tecfidera besluttet ikke finansiert, mener produsenten at Tecfidera gradvis vil [redacted], og mister [redacted] pasienter i løpet av de første fem årene. Produsenten mener videre at Gilenya vil [redacted] med nesten [redacted] pasienter mens Copaxone vil [redacted] med nesten [redacted]. Det antas her et totalt pasientantall på [redacted] pasienter [redacted] enn et marked hvor Tecfidera blir finansiert. Dette vises i Tabell 10 Budsjettberegninger Tecfidera ikke anbefalt

Tabell 10 Budsjettberegninger Tecfidera ikke anbefalt

TECFIDERA ikke anbefalt					
	2014	2015	2016	2017	2018
TECFIDERA	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Gilenya	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Copaxone	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<i>total</i>	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Utgifter (årlige utgifter per pasient * antall pasienter per år)					
	2014	2015	2016	2017	2018
TECFIDERA	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Gilenya	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Copaxone	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<i>total</i>	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Da det i hovedsak er [redacted] mener søker at en videre finansiering av Tecfidera i MS-markedet vil føre til en [redacted] i legemiddelutgifter, da Tecfidera er et [redacted]. Besparelsen vil komme på sikt i det Tecfidera gradvis [redacted] markedsandeler, og etter fem år vil [redacted] ifølge produsenten, være på nesten [redacted] mill NOK årlig. Dette er vist i Tabell 11 Budsjettkonsekvenser

Tabell 11 Budsjettkonsekvenser

År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Legemiddelverkets vurdering av budsjettmessige konsekvenser

Legemiddelverket har vurdert produsentens budsjettberegninger, og finner at disse er usikre med bakgrunn i følgende punkter

- Det er i hovedsak budsjettberegningene for et marked hvor Tecfidera ikke anbefales finansiert som Legemiddelverket finner usikre. Det stilles spørsmål om hvorvidt [redacted] i en slik situasjon vil [redacted] på bekostning av [redacted]. Legemiddelverket har testet robustheten av analysene, og funnet at for hver pasient man flytter fra (estimert) [redacted] til (estimert) [redacted] i år 5 i beregningene, øker budsjettkonsekvensene med 110 443. Det vil si at dersom man feilaktig antar at [redacted] tar [redacted] pasienter fra [redacted] vil dette føre til en underestimert budsjettkonsekvens på [redacted] mill NOK.
- Legemiddelverket kan ikke se noe rasjonale for at det skal være [redacted] pasienter i en markedsituasjon hvor Tecfidera besluttes finansiert enn en hvor Tecfidera ikke finansieres. Dersom disse pasientene for eksempel [redacted] i fra pasientantallet for [redacted] økes budsjettkonsekvensene med ca [redacted] mill NOK

Med bakgrunn i dette finner Legemiddelverket at det er usikkert om Tecfidera vil føre til en [redacted] i [redacted] på MS dersom det anbefales finansiert. Det må derfor tas høyde for at en finansiering av Tecfidera i MS-markedssammenheng kan føre til en merutgift. Det er imidlertid mindre trolig at en slik merutgift vil bli særlig stor, og lite trolig at denne vil strekke seg til over 20 mill NOK i et etablert marked.

7 KONKLUSJON

Legemiddelverket har beregnet, med den foreliggende dokumentasjonen, at det er sannsynlighetsovervekt for at Tecfidera representerer et kostnadseffektivt

behandlingsalternativ. Dette er sammenlignet med Copaxone og Legemiddelverket finner at Tecfidera har en ICER på 84 926.

Legemiddelverket finner at det er usikkert om Tecfidera vil føre til en besparing (slik firmaet antar) i legemiddelutgiftene på MS dersom det anbefales finansiert. Det må derfor tas høyde for at en finansiering av Tecfidera i MS-markedssammenheng kan føre til en merutgift. Det er imidlertid mindre trolig at en slik merutgift vil bli særlig stor, og lite trolig at denne vil strekke seg til over 20 mill NOK i et etablert marked.

Statens legemiddelverk, 30-06-2014

Kristin Svanqvist (e.f.)
seksjonssjef

Pilar Martin Vivaldi
Erik Sagdahl

saksbehandlere

8 APPENDIKS

8.1 Appendiks A Oversikt studier innsendt MTC

Trial	Intervention	Comparator/s	Phase of trial	N*	Population	Primary study reference	Secondary study reference
-------	--------------	--------------	----------------	----	------------	-------------------------	---------------------------

Trial	Intervention	Comparator/s	Phase of trial	N*	Population	Primary study reference	Secondary study reference
AFFIRM trial	Natalizumab 300 mg q4w	Placebo	Phase III	942	Adult patients (aged 18 to 50 years) with a diagnosis of RRMS and a score of 0 to 5.0 on the EDSS. MRI showing lesions consistent with multiple sclerosis with at least one medically documented relapse within the 12 months before study initiation	(Polman 2006)	(Havrdova 2009; Bates 2011; Phillips 2011; Balcer 2011a; Hotermans 2011; Cadavid 2010; Jeffery 2010; Balcer 2010a; Havrdova 2010; Galetta 2010; Csepány 2009a; Munschauer 2009b; Vellinga 2008; Rudick 2007; Calabresi 2007; Balcer 2007; Miller 2007; Soon 2007; Erlanger 2006; Kappos 2010f; Rudick 2009; Csepány 2009b; Munschauer 2009a; Kieseier 2009c; Giovannoni 2009c; Kieseier 2009b; Hutchinson 2009; Kappos 2010g; Phillips 2006; Ozerlat 2011; Bates 2009; Kieseier 2009a; Munschauer 2009c; Cree 2009; Munschauer 2010; Kappos 2010e; Balcer 2010b; Zhang 2011; Balcer 2010c; Balcer 2011b; Weinstock-Guttman 2011; Rudick 2011; Balcer 2012; Weinstock-Guttman 2012; Polman 2012; Bates 2012)

Trial	Intervention	Comparator/s	Phase of trial	N*	Population	Primary study reference	Secondary study reference
BECOME trial	GA 20 mg od	IFN beta-1b 250 mcg EOD	Phase IV	75	Patients between 18 and 55 years of age with baseline EDSS score of 0-5.5, having one of the two following forms of demyelinating disease: (1) RRMS by revised McDonald's criteria plus evidence of recent disease activity as shown by the development of one or more clinical and/or MRI attacks during the 6 previous months OR (2) a CIS characteristic of CNS demyelination (optic neuritis or transverse myelitis or brainstem attack) confirmed on examination with onset within the 6 prior months plus evidence of dissemination in time and space	(Cadavid 2009b)	(Cadavid 2011; Cadavid 2009a; Pachner 2009; Cheriyan 2012)

Trial	Intervention	Comparator/s	Phase of trial	N*	Population	Primary study reference	Secondary study reference
BEYOND trial	GA 20 mg od	IFN beta-1b 250 mcg EOD	Phase III	2244	Patients were treatment-naive with RRMS diagnosed using the 2001 McDonald and International Panel diagnostic criteria, age 18 years – 55 years with at least one relapse in the year before entry into the study, baseline EDSS score of 0 to 5	(O'Connor 2009)	(Filippi 2011; Filippi 2010b; Connor 2008; Filippi 2010c; Goodin 2009a; Arnason 2009; Schippling 2009; Filippi 2010a; Rocca 2010; Jeffery 2009a) (Goodin 2012a; Doerner 2012; Hartung 2012)
Bornstein 1987	GA 20 mg od	Placebo	Unclear	50	Fulfilling all the diagnostic criteria for definite multiple sclerosis with age: 20 years to 35 years and an above-average exacerbation rate, with at least two well-demarcated and well-documented episodes of exacerbation in the two years before admission, and score no higher than 6 on the Kurtzke Disability Status Scale	(Bornstein 1987b)	(Bornstein 1987a)

Trial	Intervention	Comparator/s	Phase of trial	N*	Population	Primary study reference	Secondary study reference
BRAVO trial	IFN beta-1a 30 mcg once weekly	Placebo	Phase III	1331	Patients diagnosed with RRMS using the revised McDonald criteria of 2005, have EDSS score 0 to 5.5, and have had at least one relapse in past 12 months or 2 relapses in past 24 months or had 1 relapse in past 12 months to 24 months with one documented T1-Gd enhancing lesion in the year prior to screening.	(Vollmer 2011)	(Sorensen 2009; Carroll 2012)
Calabrese 2011	GA 20 mg od	IFN beta-1a 30 mcg once weekly; IFN beta-1a 44 mcg tiw	Phase IV	165	Patients aged 18 years - 55 years, RRMS according to the McDonald/Polman diagnostic criteria for MS, EDSS score of ≤ 5.0	(Calabrese 2011)	(Calabrese 2009; Gallo 2010) (Sormani 2011a; Calabrese 2012)

Trial	Intervention	Comparator/s	Phase of trial	N*	Population	Primary study reference	Secondary study reference
CONFIRM trial	Tecfidera 240 mg bid	GA 20 mg od; Placebo	Phase III	1430	Patients aged 18 to 55 years, with confirmed diagnosis of RRMS according to McDonald criteria, baseline EDSS between 0.0 and 5.0, with at least one relapse with in the 12 months prior to randomization with a brain MRI demonstrating lesion consistent with MS or show evidence of Gd-enhancing lesion of the brain on an MRI performed within the 6 months prior to randomization	(109MS302-CSR 2011)	(Fox 2010; Miller 2012d; Phillips 2012a; Fox 2012c; Fox 2012a; Fox 2012d; Gold 2012b; Miller 2012f; Bar-Or 2012a; Havrdova 2012a; Miller 2012e; Amaravadi 2012; Kita 2012; Phillips 2012c; Hutchinson 2012; Havrdova 2012b; Fox 2012b; Phillips 2012b)

Trial	Intervention	Comparator/s	Phase of trial	N*	Population	Primary study reference	Secondary study reference
Copolymer 1 Multiple Sclerosis trial	GA 20 mg od	Placebo	Phase III	251	Ambulatory patients aged 18 years to 45 years with clinically definite MS or laboratory supported definite MS, having EDSS score of 0 to 5.0, history of at least two clearly identified and documented relapses in the 2 years prior to entry and onset of the first relapse at least 1 year before randomization, with a period of neurologic stability and freedom from corticosteroid therapy of at least 30 days prior to entry	(Johnson 1995)	(Liu 2000b; Weinstein 1999; Schwid 2007a; Johnson 2005; Johnson 2003; Wolinsky 2001; Liu 2000a; Johnson 2000; Ge 2000; Johnson 1998; Johnson 1996; Schiffer 1995)

Trial	Intervention	Comparator/s	Phase of trial	N*	Population	Primary study reference	Secondary study reference
DEFINE trial	Tecfidera 240 mg bid	Placebo	Phase III	1237	Age 18 years to 55 years with confirmed diagnosis of RRMS according to McDonald criteria 1 to 4, EDSS between 0.0 and 5.0, with at least one relapse within the 12 months prior to randomization, a prior brain MRI demonstrating lesion consistent with MS, or evidence of Gd-enhancing lesion of the brain on an MRI performed within the six weeks prior to randomization	(109MS301-CSR 2011)	(Miller 2010; Gold 2010; Behari 2010; Arnold 2010; Gold 2011; Selmaj 2011; Kappos 2011a; Arnold 2011; Bar-Or 2012b; Agarwal 2012; Giovannoni 2012; Arnold 2012b; Arnold 2012a; Gold 2012a; Arnold 2012c; Bar-Or 2012c; Kappos 2012b; Arnold 2012d)
Etemadifar 2006	IFN beta-1a 30 mcg once weekly	IFN beta-1a 44 mcg tiw; IFN beta-1b 250 mcg EOD	Unclear	90	Patients aged 15 years – 50 years with clinical-or laboratory-supported diagnosis of relapsing MS, with ≥ 2 relapses within the 2-year period to treatment initiation, EDSS ≤ 5	(Etemadifar 2006)	

Trial	Intervention	Comparator/s	Phase of trial	N*	Population	Primary study reference	Secondary study reference
European/ Canadian glatiramer acetate trial	GA 20 mg od	Placebo	Unclear	239	Adult patients with a relapse remitting course, and diagnosis of multiple sclerosis for at least one year, having EDSS score of 0 to 5, with at least one documented relapse in previous 2 years and at least one enhancing lesion on their screening brain MRI	(Comi 2001)	(Rovaris 2007; Rovaris 2003; Wolinsky 2002; Sormani 2002; Rovaris 2001; Filippi 2001)
EVIDENCE trial	IFN beta-1a 30 mcg once weekly	IFN beta-1a 44 mcg tiw	Unclear	677	IFN-naïve patients aged 18 years and 55 years with definite RRMS, having EDSS scores of 0 to 5.5, with at least 2 exacerbations of multiple sclerosis in the prior 2 years	(Schwid 2007b)	(Graber 2007; Traboulsee 2008; Panitch 2005; Cree 2005; Schwid 2005; Graber 2005; Panitch 2002; Sandberg-Wollheim 2005)

Trial	Intervention	Comparator/s	Phase of trial	N*	Population	Primary study reference	Secondary study reference
FREEDOMS trial	Fingolimod 0.5 mg od	Placebo	Phase III	1272	Adults aged 18 years to 55 years, diagnosed with RRMS according to the 2005 revised McDonald criteria, with 1 or more documented relapses in the previous year and two or more relapses in the previous 2 years, with a score of 0 to 5.5 on EDSS scale, IFN beta or GA therapy was stopped 3 or more months before randomization	(Kappos 2010d)	(Kappos 2011d; Havrdova 2011a; Von Rosenstiel 2010; Calabresi 2010a; Calabresi 2010b; Hohlfeld 2010; Kappos 2010b; Calabresi 2010d; Connor 2010; Kappos 2010c; Radue 2010; Devonshire 2011; Radue 2011; Kappos 2011e; Francis 2011; Wings 2011; Kremenichutzky 2011) (Devonshire 2012a; Kappos 2012c; Radue 2012b; O'Connor 2012; Rudick 2012; Kappos 2012d; Kremenichutzky 2012)
FREEDOMS II trial	Fingolimod 0.5 mg od	Placebo	Phase III	1083	Patients aged 18 years - 55 years with an Expanded Disability Status Scale (EDSS) score of 0-5.5, and had experienced at least one relapse in the previous year or two relapses in the previous 2 years	(Calabresi 2012b)	(Calabresi 2012a; Chin 2012; DiMarco 2012; Radue 2012c; Vollmer 2012; Cohen 2012; Calabresi 2010c)

Trial	Intervention	Comparator/s	Phase of trial	N*	Population	Primary study reference	Secondary study reference
IFNB MS trial	IFN beta-1b 250 mcg EOD	Placebo	Phase III	372	Patients aged 18 years - 50 years with clinically definite or laboratory-supported definite MS for more than 1 year, EDSS 5.5 or less, with at least 2 acute exacerbations in the previous 2 years, with clinical stability for at least 30 days before entry, patients had not received ACTH or prednisone during this period	(Sibley 1995)	(Ebers 2009; Reder 2010a; Goodin 2009b; Kremenchutzky 2003; Duquette 2001; Paty 2001; Zhao 2000; Pliskin 1996; Sibley 1996; Whitaker 1995; Reder 2010b; Goodin 2011a; Goodin 2011b; Reder 2011; Goodin 2011c; Goodin 2012b; Reder 2012a; Ebers 2011a; Ebers 2011b; Reder 2012b)
IMPROVE trial	IFN beta-1a 44 mcg tiw	Placebo	Phase III	180	Patients aged 18 years to 60 years, diagnosed with RRMS according to revised McDonald criteria (2001), EDSS score less than or equal to 5.5, with disease duration >12 months, with presence of greater than one clinical event and brain gadolinium-enhancing MRI lesions within 6 months prior to randomization	(De Stefano 2010a)	(De Stefano 2011; De Stefano 2010b; Giovannoni 2009b; De Stefano 2009b; De Stefano 2009a; Baranzini 2011; Cree 2012; De Stefano 2012)

Trial	Intervention	Comparator/s	Phase of trial	N*	Population	Primary study reference	Secondary study reference
INCOMIN trial	IFN beta-1a 30 mcg once weekly	IFN beta-1b 250 mcg EOD	Unclear	188	Adult aged between 18 years to 50 years with clinically definite RRMS, EDSS score between 1 and 3.5, with two clinically documented relapses during the preceding 2 years and no relapse for at least 30 days prior to study entry	(Durelli 2002)	(Barbero 2006)
Kappos 2010	IFN beta-1a 30 mcg once weekly	Placebo	Phase II	220	Diagnosis of RRMS	(Kappos 2010a)	(Kappos 2011b; Hauser 2012; Kappos 2011c; Zhao 2012)
Knobler 1993	IFN beta-1b 250 mcg EOD	Placebo	Unclear	31	Patients aged 18 years and 50 years clinically definite RRMS for not less than one year and not more than 15 years, with at least two clearly defined exacerbations 2 years prior to entry into the study, Kurtzke EDSS score of 0.0-5.5	(Knobler 1993)	

Trial	Intervention	Comparator/s	Phase of trial	N*	Population	Primary study reference	Secondary study reference
MSCRG trial	IFN beta-1a 30 mcg once weekly	Placebo	Phase III	301	Patients aged 18 years to 55 years with definite multiple sclerosis for at least 1 year, with baseline Kurtzke EDSS of 1.0 to 3.5, with at least 2 documented exacerbations in the prior 3 years and no exacerbations for at least 2 months at study entry	(Jacobs 1996)	(Rudick 2010; Molyneux 2000; Miller 2011d; Bermel 2010b; Fisher 2010; Scott 2010; Rudick 2005; Bermel 2005; Herndon 2005; Rudick 2004; Weinstock-Guttman 2003; Granger 2003; Miller 2003; Fisher 2002; Rudick 2001b; Rudick 2001a; Rudick 2000; Simon 2000; Rudick 1999b; Rudick 1999a; Goodkin 1998; Simon 1998; Jacobs 1995; Bermel 2010a; Rudick 1995; Bermel 2009; Weinstock-Guttman 2009b; Weinstock-Guttman 2009a; Herbert 2010; Nakamura 2010; Bermel 2011; Scott 2012)

Trial	Intervention	Comparator/s	Phase of trial	N*	Population	Primary study reference	Secondary study reference
O'Connor 2006	Teriflunomide, 7 mg od Teriflunomide 14 mg od	Placebo	Phase II	179	MS patients aged 18 years to 65 years with an Expanded Disability Status Scale (EDSS) score of less than equal to six. Patients were required to have 2 documented relapses in the previous three years and one clinical relapse during the preceding year	(O'Connor 2006)	(Li 2010; Confavreux 2010; Bhan 2010; Li 2011; Confavreux 2011; Confavreux 2012)

Trial	Intervention	Comparator/s	Phase of trial	N*	Population	Primary study reference	Secondary study reference
PRISMS trial	IFN beta-1a 22 mcg tiw; IFN beta-1a 44 mcg tiw	Placebo	Phase III	560	Adult patients with clinically definite or laboratory-supported definite RRMS of at least 1 year duration, with at least 2 relapses in the preceding 2 years, Kurtzke EDSS scores of 0 to 5.0	(Ebers 1998)	(Kappos 2006; Soilu-Hanninen 2005b; Uitdehaag 2011; Sormani 2010; Traboulsee 2010b; Traboulsee 2010a; Zhao 2009b; Freedman 2008; Zhao 2008; Oger 2005; Gold 2005; Francis 2005; Soilu-Hanninen 2005a; Liu 2002; Patten 2001; Hughes 2001; Liu 1999; Li 1999; Connor 1999; Traboulsee 2009; Uitdehaag 2010; Jeffery 2009c; Jeffery 2009b; Herbert 2009; Traboulsee 2010c; Zhao 2009a; Coyle 2009; Sormani 2011b; Kappos 2012a; Cornelisse 2012)

Trial	Intervention	Comparator/s	Phase of trial	N*	Population	Primary study reference	Secondary study reference
REGARD trial	GA 20 mg od	IFN beta-1a 44 mcg tiw	Phase IV	764	IFN beta and GA naive patients with RRMS (diagnosed with McDonald criteria 2001), aged 18 years to 60 years, with EDSS score of 0 to 5.5 and at least one attack in the preceding 12 months, with clinical stability or neurological improvement during the 4 weeks before randomization	(Mikol 2008)	(Giovannoni 2009a)
Saida 2012	Fingolimod 0.5 mg od	Placebo	Phase II	171	Patients with age of 18 years – 60 years, a diagnosis of MS according to the revised McDonald criteria and a relapsing course of the disease (relapsing–remitting or secondary progressive). Patients had to have had one or more relapses in the previous year 2 or more relapses in the previous 2 years, or at least 1 gadolinium (Gd)-enhanced T1-weighted brain lesion within the 30 days prior to study commencement	(Saida 2012)	(Saida.T. 2012; Saida 2011; Kira 2011)

Trial	Intervention	Comparator/s	Phase of trial	N*	Population	Primary study reference	Secondary study reference
TEMSO trial	Teriflunomide, 7 mg od Teriflunomide 14 mg od	Placebo	Phase III	1088	Patients with 18 years to 55 years of age, met the McDonald criteria for a diagnosis of multiple sclerosis (recommended in 2001), and had a relapsing clinical course, with or without progression. Patients were required to have a score of 5.5 or lower on the Expanded Disability Status Scale (EDSS, which ranges from 0 to 10, with higher scores indicating greater disability) and at least 2 clinical relapses in the previous 2 years or one relapse during the preceding year, but no relapses in the 60 days before randomization	(O'Connor 2011c)	(Nelson 2011; O'Connor 2010; Wolinsky 2010; Miller 2011c; Miller 2011b; Wolinsky 2011; Comi 2011; Miller 2011a; O'Connor 2011b; O'Connor 2011a; O'Connor 2011d; Miller 2012b; Miller 2012a; Freedman 2012; Comi 2012; Sormani 2012; Miller 2012c)

Trial	Intervention	Comparator/s	Phase of trial	N*	Population	Primary study reference	Secondary study reference
TRANSFORMS trial	Fingolimod 0.5 mg od	IFN beta-1a 30 mcg once weekly	Phase III	1292	Patients aged 18 years and 55 years, with diagnosis of RRMS, meeting the revised McDonald criteria, with at least one documented relapse during the previous year or at least 2 documented relapses during the previous 2 years, with score of 0 to 5.5 on the EDSS	(Cohen 2010c)	(Khatri 2011a; Haas 2011b; Kowarik 2011; Hartung 2010; Cohen 2010b; Francis 2010; Twiss 2009; Barkhof 2009; Cohen 2009a; Kappos 2009; Cohen 2009b; Cohen 2011a; Khatri 2010a; Cohen 2010a; Khatri 2010b; Zarbin 2011; Cohen 2011b; Haas 2011a; Pelletier 2011; DiMarco 2011; Barkhof 2011; Mercier 2011; Havrdova 2011b; Khatri 2011b; Cohen 2011c; Khatri 2012; Radue 2012a; Cutter 2012; Montalban 2012; Agius 2012; Hashmonay 2012; Barkhof 2012)

Trial	Intervention	Comparator/s	Phase of trial	N*	Population	Primary study reference	Secondary study reference
Wroe 2005	IFN beta-1b 250 mcg EOD	Placebo	Unclear	98	Patients aged 18 years to 55 years, with diagnosis of clinically definite or laboratory supported RRMS for at least 1 year, a history of at least 2 clearly identified relapses within the preceding 24 months and no relapse, or neurological deterioration related to relapse, for at least 30 days prior to entry, having EDSS score of between 0 and 5.5	(Wroe 2005)	

REFERANSER

1. Berg-Hansen, P., et al., *High prevalence and no latitude gradient of multiple sclerosis in Norway*. Multiple Sclerosis Journal, 2014: p. 1352458514525871.
2. Ragonese, P., et al., *Mortality in multiple sclerosis: a review*. European journal of neurology, 2008. **15**(2): p. 123-127.
3. Torkildsen, N.G., et al., *Survival and cause of death in multiple sclerosis: results from a 50-year follow-up in Western Norway*. Multiple Sclerosis, 2008. **14**(9): p. 1191-1198.
4. Sadovnick, A., et al., *Cause of death in patients attending multiple sclerosis clinics*. Neurology, 1991. **41**(8): p. 1193-1193.
5. *Nasjonale faglige retningslinjer for diagnostikk, attack- og sykdomsmodifiserende behandling av multipel sklerose*. 2011; Available from: <http://helsedirektoratet.no/publikasjoner/nasjonale-faglige-retningslinjer-for-diagnostikk-attakk--og-sykdomsmodifiserende-behandling-av-multipel-sklerose/Publikasjoner/nfr-diagnostikk-attakk-og-sykdomsmodifiserende-behandling-av-multipel-sklerose.pdf>.
6. *LIS-MS avtaler2014*. 2014; Available from: <http://www.lisnorway.no/lisnorway/vedlegg/LIS-MS-anbefalinger--2014.pdf>.
7. *Statens legemiddelverk*. Available from: <http://www.legemiddelverket.no/Sider/default.aspx>.
8. Tecfidera, S.; Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002601/WC500162069.pdf.
9. Gold, R., J. Phillips, and A. Bar-Or. *4-Year follow-up of oral BG-12 (dimethyl fumarate) treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis: integrated clinical efficacy data from the DEFINE, CONFIRM, and ENDORSE studies*. in *29th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS)*. 2013.
10. Centre, S.L., *Multi-State Markov analysis of the longitudinal London Ontario Multiple Sclerosis registry*. . 2010.
11. Weinshenker, B., et al., *The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study I. Clinical course and disability*. Brain, 1989. **112**(1): p. 133-146.
12. Patzold, U. and P.R. Pocklington, *Course of multiple sclerosis*. Acta Neurologica Scandinavica, 1982. **65**(4): p. 248-266.
13. Svendsen, B., et al., *The cost of multiple sclerosis in Norway--(and how certain can we be?)*. 2006.
14. Gani, R., et al., *Cost-effectiveness analyses of natalizumab (Tysabri®) compared with other disease-modifying therapies for people with highly active relapsing-*

- remitting multiple sclerosis in the UK*. *Pharmacoeconomics*, 2008. **26**(7): p. 617-627.
15. *Hva er verdien av fordelene av oral behandling fremfor injeksjonsbehandling? Litteraturgjennomgang*. 2013; Available from: http://www.legemiddelverket.no/Blaa_resept_og_pris/Helseoekonomiske%20rapporter/Documents/2014-2013/Betalingsvilje%20for%20oraladministrasjon.pdf.
16. Svendsen, B., et al., *Økonomisk analyse av behandling av MS-pasienter med Tysabri® i Norge*. 2007.