

Nationella riktlinjer för vård vid multipel skleros (MS)

Hälsoekonomisk modellrapport
Bilaga

Denna publikation skyddas av upphovsrättslagen. Vid citat ska källan uppges. För att återge bilder, fotografier och illustrationer krävs upphovsmannens tillstånd.

Publikationen finns som pdf på Socialstyrelsens webbplats.



The Swedish Institute
for Health Economics

Institutet för Hälso-
och Sjukvårdsekonomi

TEKNISK RAPPORT

IHE Multiple Sclerosis Health-Economic Model

Modellstruktur, antaganden, analysmetod, resultat och
diskussion

Christian Asseburg, Emelie Andersson, Johanna Svensson, Ulf Persson

11 oktober 2016

Kontakt:

Christian Asseburg, ca@ihe.se

Box 2127 | Visit: Råbygatan 2
SE-220 02 Lund | Sweden
Phone: +46 46-32 91 00
Fax: +46 46-12 16 04
E-mail: info@ihe.se
www.ihe.se
Org nr 556186-3498
Vat no SE556186349801

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Sammanfattning.....	3
1. Introduktion	4
2. Syfte.....	5
3. Modellstruktur	6
3.1. Hälsotillstånd	6
3.2. Patientkaraktäristika.....	6
3.3. Behandlingar	7
3.4. Kostnader och livskvalitet (QoL)	7
4. Datakällor	9
5. Validering av modellen	10
6. Analysmetod.....	12
6.1. Metod för huvudanalys	12
6.2. Gemensam inputdata.....	13
6.3. Känslighetsanalyser	14
6.4. Behandlingsspecifika data	15
6.4.1. Behandlingseffektivitet.....	15
6.4.2. Behandlingskostnader, inklusive kostnader för biverkningar	17
7. Resultat	21
7.1. Resultat av Första linjens behandlingar jämfört med ingen DMT.....	22
7.2. Resultat av Första linjens behandlingar jämfört med interferon beta.....	27
7.3. Resultat för Andra linjens behandlingar	29
7.4. Sammanfattning av huvudresultaten.....	31
7.5. Känslighetsanalys	31
8. Diskussion	33
9. Slutsats.....	35
10. Referenser.....	36

SAMMANFATTNING

IHE bidrar med ett hälsoekonomiskt kunskapsunderlag till Socialstyrelsens riktlinjer för multipel skleros (MS) och Parkinson's sjukdom. En hälsoekonomisk modell utvecklades och laddades med information från Socialstyrelsens vetenskapliga underlag samt data över kostnader och livskvalitet från publicerade källor.

I första linjens behandling dominerar interferon beta (Extavia), det vill säga leder till en större hälsovinst till en lägre kostnad, jämfört med att inte använda någon sjukdomsmodifierande behandling (DMT). För glatirameracetat (Copaxone) jämfört med ingen DMT finns en osäkerhet i effektunderlaget och den inkrementella kostnadseffektkvoten (ICER) hamnar på mellan 350,000 kronor till över 1 miljon kronor per vunnen QALY. Modellen skattade höga ICERs för dimetylfumarat (Tecfidera) och teriflunomid (Aubagio) på 550,000 respektive 533,000 kronor per vunnen QALY jämfört med ingen DMT, vilket indikerar att dessa behandlingar kan övervägas.

Alemtuzumab (Lemtrada) dominerar fingolimod (Gilenya) och natalizumab (Tysabri) vid andra-linjens behandling. Natalizumab har en skattad ICER på 679,000 kronor per vunnen QALY jämfört med fingolimod. För behandling med anti-CD20 antikroppar, ocrelizumab, skattas hälsovinsten vara i nivå med fingolimod men eftersom ocrelizumab vid tidpunkten för denna analys inte hade fått något pris går det ej att dra några slutsatser om kostnadseffektivitet i förhållande till de andra behandlingarna.

1. INTRODUCTION

IHE bidrar med ett hälsoekonomiskt kunskapsunderlag till Socialstyrelsens riktlinjer för multipel skleros (MS) och Parkinson's sjukdom. MS är en inflammatorisk och kronisk sjukdom som skadar det centrala nervsystemet, orsakar neurologiska symptom och så småningom leder till funktionsnedsättning. Användningen av sjukdomsmodifierande behandlingar, även kallat "Disease Modifying Treatment" (DMT), kan bromsa utvecklingen av MS. Sjukdomsmodifierande behandling av MS anses generellt sett kunna påverka kostnader och livskvalitet bortom behandlingstiden eftersom sjukdomen fortskrider långsammare, vilket medför att patienter vid slutet av behandlingsperioden är något friskare jämfört med patienter som inte fått sjukdomsmodifierande behandling. Kliniska studier av DMT:s täcker dock endast en begränsad uppföljningsperiod (ofta två år), vilket gör att de inte kan fånga nyttan över hela behandlingstiden.

Hälsoekonomisk modellering är en vedertagen metod när behandlingar kan anses påverka patienternas hälsa även efter den uppföljning som vanligen studerats i kliniska prövningar. I Socialstyrelsens utvärdering av MS-behandlingar är hälsoekonomisk modellering särskilt relevant för de DMTs (raderna 9 till 16) som är i fokus i denna rapport.

Under 2008 publicerade Kobelt m.fl. [1] en hälsoekonomisk analys av natalizumab jämfört med klinisk praxis i Sverige. I denna modell (hädanefter benämnd som "Kobelt-modellen"), har registerdata från Stockholms MS-register används för att skatta graden av sjukdomsprogression hos Svenska MS-patienter. Kobelt-modellen innehåller också information om patienternas sjukvårdskostnader beroende på sjukdomens svårighetsgrad. Modellen i sig är tyvärr inte tillgänglig för allmänheten, men baserat på publicerad information om modellen och i samråd med en medförfattare till modellen (Peter Lindgren), har vi återskapat den i Excel och justerat den för att kunna genomföra en ekonomisk utvärdering av de sjukdomsmodifierande behandlingarna på ett standardiserat sätt.

För att ta fram och anpassa modellen har följande principer använts i möjligaste mån:

1. Data från svenska patienter prioriteras framför data från andra populationer.
2. Modellen måste vara tillräckligt generisk så att samma modell och samma uppsättning antaganden kan användas för att utvärdera varje DMT.
3. Modellens metoder och antaganden är baserade på tidigare litteratur.
4. Enkelhet föredras framför komplicerade metoder.
5. Modellen ska representera faktisk vårdpraxis snarare än kliniska prövningar.

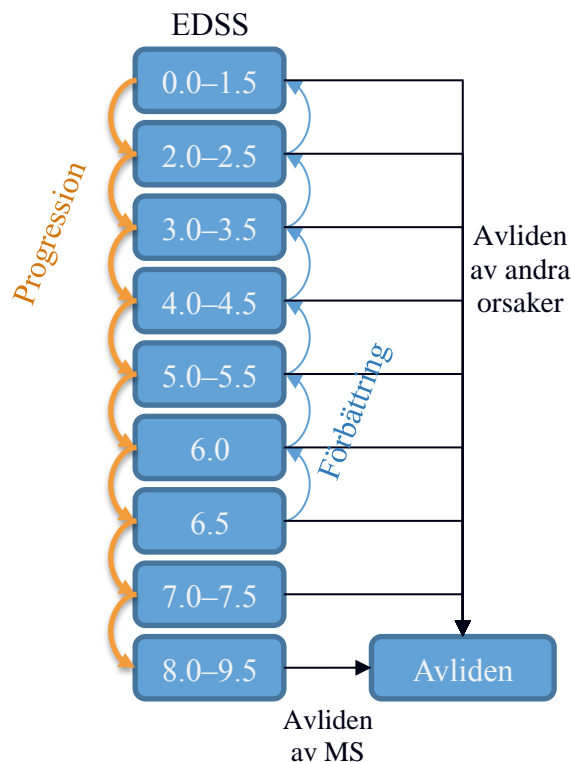
2. SYFTE

Att bidra med hälsoekonomiskt kunskapsunderlag till Socialstyrelsens riktlinjer gällande sjukdomsmodifierande behandling vid MS, och belysa om någon behandling sticker ut genom att ha särskilt hög eller särskilt låg kostnadseffektivitet i förhållande till andra ingående behandlingar.

3. MODELLSTRUKTUR

3.1. HÄLSOTILLSTÅND

IHE:s MS-modell simulerar skov och sjukdomsprogression hos patienter med skovvis förlöpande MS, så kallad ”Relapsing Remitting MS” (RRMS). Likt Kobelt-modellen representerar IHE:s MS-modell patienternas hälsotillstånd med hjälp av Expanded Disability Status Scale (EDSS), som är ett mått på sjukdomens svårighetsgrad, samt en indikator för skov. Kostnader och livskvalitet är kopplade till EDSS och antalet skov. Likt Kobelt-modellen simulerar IHE:s MS-modell utvecklingen av sekundär progressiv MS (SPMS) implicit, vilket innebär att kostnader och livskvalitet (QoL) kopplat till varje nivå av EDSS är ett viktat medelvärde för patienter med RRMS och SPMS enligt prevalens av SPMS vid varje EDSS-nivå.



Figur 1: Modellstruktur

IHE:s MS-modell använder samma EDSS-kategorier som Kobelt-modellen, där sjukdomsprogressionen är modellerad enligt följande steg: 0–1.5, 2.0–2.5, 3.0–3.5, 4.0–4.5, 5.0–5.5, 6.0, 6.5, 7.0–7.5, 8.0–9.5, och 10.0 (avliden av MS). Likt Kobelt-modellen är mortaliteten baserad på den genomsnittliga mortaliteten i Sverige, justerat för ålder, kön och en riskkvot (*hazard ratio*, HR) på 3 som representerar den högre dödligheten kopplat till MS. Figur 1 illustrerar den övergripande modellstrukturen.

Skov modelleras enligt en årlig skovfrekvens (annual relapse rate, ARR) som är oberoende av EDSS-nivå men som kan variera mellan patienter.

I likhet med Kobelt-modellen är IHE:s MS-modell strukturerad som en individbaserad Markov-modell med en cykellängd på tre månader. Detta innebär att patienternas hälsostatus simuleras för tre månader i taget. Var tredje månad kan patienten dö, progrediera i EDSS, förbättras eller stå kvar på samma EDSS-nivå, samt få inga, ett eller flera skov.

3.2. PATIENTKARAKTÄRISTIKA

I IHE:s MS-modell ingår följande patientkaraktäristika: ålder, sjukdomsduration, kön, EDSS-nivå vid simuleringsstart, årsfrekvens av skov (ARR) och huruvida de fick skov

under året före simuleringsstart. Modellen simulerar individuella patienter med karaktäristika hämtade från icke-korrelerade sannolikhetsfördelningar.

3.3. BEHANDLINGAR

Två behandlingsarmar kan jämföras med IHE:s MS-modell. För att behålla enkelheten hos modellen och säkerställa att alla DMTs utvärderas enligt samma regler, inkluderar modellen inga behandlingssekvenser. Detta innebär att patienterna vid simuleringens början blir tilldelade att få sjukdomsmodifierande behandling eller jämförande behandling. Modellstrukturen innehåller fyra indikatorer som kan leda till att behandlingen upphör: EDSS-progression, skov, avancerad sjukdom (dvs. EDSS större än ett gränsvärde), och/eller en viss behandlingstid. Samtliga indikatorer som leder till att behandlingen upphör kan användas och även kombineras (vilket leder till att behandlingen upphör så fort första indikatorn inträffar). Detta tillvägagångsätt är mer generellt än i Kobelt-modellen och valdes för att spegla aktuell behandlingspraxis. Kobelt-modellen använder data från en klinisk prövning av natalizumab jämfört med placebo, och behandlingstider sattes till samma som observerades hos patienterna i studien alternativt från Stockholmsregistret (för patienter som fortfarande var under behandling vid slutet av uppföljningen). Under nuvarande behandlingspraxis kan dock EDSS-progression eller skov tolkas som ett tecken på att behandlingen inte längre är effektiv, vilket kan leda till förändringar i behandling. De fyra indikatorerna i IHE:s MS-modell gör det möjligt att simulera behandling av patienter för en given period (i likhet med Kobelt-modellen) eller tills en indikator inträffar (i likhet med behandlingspraxis).

I IHE:s MS-modell kan behandlingar påverka sjukdomens progressionstakt och skovfrekvens. De flesta kliniska prövningar av DMTs presenterar en riskkvot över sjukdomens progressionstakt efter tre månader ("CDP3mo"), det vill säga en försämring av EDSS som kvarstår i tre månader. På samma sätt presenterar de flesta kliniska prövningar av DMTs en riskkvot på årlig skovfrekvens (ARR).

3.4. KOSTNADER OCH LIVSKVALITET (QOL)

IHE:s MS-modell inkluderar, liksom Kobelt-modellen, sex typer av kostnader: läkemedel, biverkningar kopplade till behandling, skov, andra direkta sjukvårdskostnader (exklusive läkemedelskostnad och skov), informella kostnader, och indirekta kostnader från produktionsbortfall. Kobelt-modellen innehåller en skattning av andra direkta sjukvårdskostnader, informella kostnader och indirekta kostnader baserat på ett urval av 1339 svenska patienter som deltog i en internationell enkätstudie över MS-patienter i Europa [2]. Andra direkta sjukvårdskostnader inkluderar all MS-relaterad slutenvård och öppenvård, rehabilitering, tester och läkemedel (förutom DMT), hjälpmedel (såsom gånghjälpmedel och rullstolar), hembesök av sjuksköterska, hemtjänst och personlig

assistans, samt andra MS-relaterade kostnader för patienterna (som anpassning av hem och bil). Informella kostnader inkluderar värdet av informell vård och hjälp från MS-patienternas familjer. Indirekta kostnader består av produktionsbortfall baserat på sjukfrånvaro från arbete eller förtidspension på grund av MS. Dessa tre kostnadskomponenter är kopplade till patientens aktuella EDSS-nivå. Kostnaderna i IHE:s MS-modell är hämtade från skattningar som presenterades i Kobelts publikation [1] och är justerade till 2015 års prisnivå.

Livskvalitet skattades i samma enkätstudie med hjälp av EQ-5D instrumentet och är också kopplat till patientens aktuella EDSS-nivå [3, 4]. Vid modellens konstruktion var detta den mest aktuella livskvalitetsstudie från svenska patienter och med en struktur som gör det möjligt att modellera effekterna på livskvalitet av en punktförändring i EDSS. Såväl skov som biverkningar kopplade till DMT kan resultera i en förlust av livskvalitet för patienter.

4. DATAKÄLLOR

Största delen av den data som används för IHE:s MS-modell är hämtade från publikationen av Kobelt-modellen [1]. Dock presenterar publikationen av modellen mestadels sammanfattande statistik medan Kobelt-modellen hade tillgång till individbaserad patientdata från både Stockholmsregistret och AFFIRM-studien av natalizumab. Vi har strävat efter att återskapa Kobelt-modellen i så stor utsträckning som möjligt men vi har arbetat utifrån den begränsade information som var tillgänglig för allmänheten. Tabell 1 ger en överblick över data som används i simuleringar av IHE:s MS-modell.

Tabell 1: Datakällor i IHE:s MS-modell

Typ av data	Datakällor IHE:s MS-modell	Jämförelse med Kobelt-modellen
Ålder, kön, EDSS vid start	Behandlings-specifika (se nedan)	Kobelt använde individdata. IHE:s modell använde samma sammanfattande statistik, men inkluderar inte korrelationer (t.ex. mellan ålder, EDSS och sjukdomstid).
EDSS transitions-sannolikheter	Regression över Stockholmsregistrets subpopulation rapporterad i [1] (för EDSS upp till 6.5) Ontario MS-kohort (för EDSS över 6.5)	Kobelt använder ett två-steps tillvägagångsätt: utgångspunkt är progression enligt den som observerats i AFFIRM-studierna av natalizumab; efter avslutad experimentell behandling har sjukdomen progredierat enligt Stockholmsregistrets regression. Vår modell använder stockholmsregistrets regression för alla patienter med EDSS 6.5 eller lägre.
Behandlingseffekter och kostnader	Se nedan	Kobelt använder individuella data på patient-nivå från AFFIRM-studierna.
Behandlingseffekter	Riskkvot för EDSS-progression Riskkvot för ARR	Kobelt använder samma riskkvot för ARR men istället för riskkvot över EDSS-progression används en regressionsmetod med 3-månaders sannolikhet av sjukdomsprogression baserad på AFFIRM IPD data.
Kostnader	Svensk studie [1]	Kobelt rapporterar genomsnittskostnader för varje EDSS-nivå och separat för skov. I deras modell används dock en regressionsekvation baserad på IPD. IHE:s MS-modell använder sammanfattande skattningar (justerat till 2015 års prisnivå) för EDSS-länkade kostnader.
Livskvalitet	Svensk studie [1]	Kobelt rapporterar genomsnittlig livskvalitet för varje EDSS nivå och separat för skov. I deras modell används dock en regressionsekvation baserad på IPD. IHE:s MS-modell använder sammanfattande skattningar.

5. VALIDERING AV MODELLEN

Riktlinjer från ISPOR/SMDM1 för validering av modeller särskiljer flera typer av möjliga modellvalideringar. Inom ramen för denna modell avser intern validitet hur kapabel modellen är för att replikera resultat från de studier som används för att bygga modellen, och extern validitet innebär hur väl modellen överensstämmer med jämförbara modeller.

För att säkerställa att IHE:s MS-modell ger resultat i linje med studien från Stockholmsregistret över sjukdomsprogression kördes IHE:s MS-modell med data från Kobelt-publikationen [1], där både en initial EDSS-fördelning och distribution av EDSS efter en genomsnittlig uppföljningstid på 33 månader redovisas. Denna jämförelse presenteras i Tabell 2. Resultaten liknar varandra till hög grad, dock visar sig IHE:s MS-modell vara något mer benägen att generera friskare patienter, det vill säga att sjukdomsprogression i Stockholmregister har skett snabbare än den progression som genereras enbart av regressionskoefficienterna. Två möjliga förklaringar är avsaknaden av information över sambandet mellan kovariater vid baseline (dvs. vi inte vet hur initial EDSS, ålder och sjukdomstid är relaterade till varandra eftersom vi saknar tillgång till data på patientnivå) och väldigt lite information om varaktigheten av uppföljningen (dvs. vi vet genomsnittlig uppföljning men har ingen information om standardavvikelsen eller skevhet av denna fördelning). Kobelts publikation rapporterade inte hur väl Kobelt-modellen överensstämde med data från Stockholmsregistret, vilket gjorde att vi inte kunde korsvalidera denna aspekt av de två modellerna.

Tabell 2: Intern validitet avseende EDSS-progression

EDSS	Baseline i Stockholmsregistret	Genomsnittlig 33-månaders uppföljning		Skillnad
		Predikterad: IHE:s MS-modell	Observerad: Stockholmsregistret [1]	
0.0–1.5	49.5%	42.5%	37.7%	4.8%
2.0–2.5	27.4%	27.8%	27.9%	-0.1%
3.0–3.5	18.5%	16.0%	16.0%	0.0%
4.0–4.5	4.6%	8.5%	9.4%	-0.9%
5.0–5.5	—	1.9%	3.3%	-1.4%
6.0	—	1.0%	2.0%	-1.0%
6.5	—	1.9%	1.4%	0.5%
7.0–7.5	—	0.3%	2.3%	-2.0%
8.0–9.5	—	0.0%	—	0.0%

Därefter användes IHE:s MS-modell för att replikera resultaten från Kobelts kostnadseffektivitetsanalys av natalizumab [1]. Vi använde data som rapporterades i

publikationen vilket inkluderade inställningarna för perspektiv, tidshorisont, diskonteringsränta och valuta. Resultaten presenteras i Tabell 3. Kvalitativt presterar modellen väl då båda modellerna skattar en betydlig förbättring i kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs) och kostnadsbesparingar till följd av behandling med natalizumab. Storleken på kostnadsbesparingarna överensstämmer väl i båda modellerna, men det absoluta värdet av de totala kostnaderna för varje behandlingsarm är något lägre i IHE:s MS-modell. Skillnaden i QALY mellan behandlingsarmarna är större i IHE:s MS-modell, främst på grund av en lägre skattning för patienterna i DMT-armen. Det finns ett flertal skillnader i antaganden och konstruktion av de två modellerna som kan förklara skillnaderna. Till exempel använder inte IHE:s MS-modell data från AFFIRM-studien om natalizumab (för att säkerställa opartiskhet vid utvärdering av olika DMTs), så EDSS-progression för de första två åren i simuleringen överensstämmer inte (i IHE:s MS-modell används i stället riskkvoten för sjukdomsprogression för natalizumab, HR = 0,58). Vad gäller skillnaden i absoluta kostnader bedömer vi att Kobelt-publicationen [1] antingen inte nämner alla relevanta kostnadskomponenter eller att tabellen över genomsnittskostnaden för varje EDSS-nivå som presenteras inte reflekterar de faktiska kostnader som skattas (Kobelt-modellen använde en opublicerad regressionsanalys av data för kostnader och endast sammanfattande statistik från regressionen rapporterades). Dessa och potentiellt andra skillnader mellan de två modellerna kan förklara varför resultaten inte överensstämmer till fullo, men likheten mellan resultaten skapar tillförlit.

Tabell 3: Extern validitet av kostnadseffektivitetsberäkningar (EUR 2005)

	DMT	Natalizumab	Skillnad
IHE:s MS-modell			
QALYs Totalt	8.69	9.36	0.67
Kostnader Totalt	485,012	480,730	-4281
Kobelt-modellen			
QALYs Totalt	8.99	9.33	0.34
Kostnader Totalt	613,680	609,850	-3830

6. ANALYSMETOD

I detta avsnitt listas inställningar i modellen, först gemensamma inställningar, som exempelvis kostnader och QALY förknippade med olika EDSS-nivåer. Efter dessa redovisas inställningar för huvudanalysen och behandlingsspecifika inställningar för varje behandlingsalternativ ("rad") i tur och ordning.

6.1. METOD FÖR HUVUDANALYS

För huvudanalysen används ett svenskt samhällsperspektiv med 20-års tidshorisont och 3% diskonteringsränta per år. En 20-årig tidshorisont valdes även för den svenska hälsoekonomiska analysen av natalizumab [1] vilket är ett lämpligt val även för denna applikation då den sjukdomsmodifierande effekten av DMTs förväntas fördröja sjukdomsutvecklingen, så att patienter i slutet av deras behandling i genomsnitt har bättre hälsa än obehandlade patienter efter samma tid. Detta resulterar i en förskjuten progression av sjukdomen för en tid, och det finns för närvarande ingen evidens att progressionen skulle "hinna ikapp" naturalförloppet efter avslutad behandling. Detta innebär att det krävs en lång tidshorisont för att fånga de långsiktiga fördelarna av sjukdomsmodifierande behandling.

Emellertid är evidens över behandlingsmönster och behandlingseffekter på lång sikt relativt svag. Behandlingssekvenser modelleras inte, utan istället antas att patienter som avbryter behandling med DMT kommer att behandlas i linje med den subpopulation av Stockholmsregistret som studerades i Kobelts m.fl. publikation (i registret erhöll cirka 30 % av dessa patienter någon DMT, mestadels interferon beta och ett fåtal patienter med glatirameracetat). Efter att den analyserade behandlingen avbrutits, antar vi att den genomsnittliga behandlingskosten motsvarar 30% av kostnaden för det billigaste interferon beta-preparatet. Ett skäl till att inte modellera behandlingssekvenser är att dessa förmodligen varierar kraftigt mellan kliniker och inte kan antas vara oberoende av den behandling som tilldelats patienten. Då även valet av efterföljande behandling kan påverka kostnadseffektiviteten för behandlingen av intresse, gör valet av att inte modellera behandlingssekvenser jämförelsen av behandlingarna så likvärdig som möjligt.

Baserat på klinisk expertis (professor Anders Svenningsson per telefon den 20 mars 2015), antas att ett skov under behandling med en DMT är ett tecken på att behandlingen inte längre har lika god effekt. Det råder inte konsensus om det är första eller andra skovet (eller till och med ett senare skov) som bör leda till byte av DMT-behandling, och i behandlingspraxis kan andra händelser signalera brist på effekt vilket kan leda till byte av behandling, såsom som resultat från magnetisk resonanstomografi (vilket inte modelleras). I grundanalysen antas att den enda anledningen för att avbryta behandlingen av intresse är

att ett andra skov inträffar. I känslighetsanalysen undersöks effekten av att avbryta behandling redan vid ett första skov eller att fortsätta behandlingen till ett tredje skov.

I vår analys är DMTs grupperade i första- och andra-linjens behandling, och utifrån denna gruppering jämförs deras hälsoekonomiska egenskaper (se även Tabell 4). Först jämförs interferon beta och andra första-linjens behandlingar (glatirameracetat, dimetylfumarat, teriflunomid) mot placebo/ingen DMT i en första-linjens population. Därefter jämförs de andra första-linjens behandlingar (glatirameracetat, dimetylfumarat, teriflunomid, och t.o.m. alemtuzumab och rituximab) mot interferon beta i samma population. Slutligen jämförs behandlingarna som generellt inte ses som första-linjens behandlingar (natalizumab, fingolimod, alemtuzumab, ocrelizumab och rituximab) mot varandra i en andra-linjens population.

I detta steg inkluderas varken hematopoietisk stamcellstransplantation (HSCT), plasmaferes eller metylprednisolon pulsterapi i denna rapport eftersom högkvalitativ evidens för deras effekt mot ett relevant jämförelsealternativ inte har kunnat identifieras.

Data över patienternas grundläggande profil och annan data gemensam för alla analyser presenteras i avsnitt 6.2 nedan.

Tabell 4: Aktuella behandlingsalternativ för jämförelse

Population	Behandlingstyp	Jämförelsealternativ
Första-linjen	Interferon beta, glatirameracetat, dimetylfumarat, teriflunomid	ingen DMT
Första-linjen	Glatirameracetat, dimetylfumarat, teriflunomid, alemtuzumab och rituximab	Interferon beta
Andra-linjen	Fingolimod vs. natalizumab vs. alemtuzumab vs. ocrelizumab vs. rituximab	

6.2. GEMENSAM INPUTDATA

Tabell 5: Patientkaraktäristika vid modellstart

Population	EDSS	Ålder	Sjukdomsduration	% Kvinnor	ARR
Första linjen	1.0	36 (SD 10)	1.5 (SD 1)	70%	1.3 (SD 0.7)
Andra linjen	2.0	38 (SD 8.5)	5 (SD 3)	70%	1.5 (SD 0.8)

Patienternas egenskaper vid behandlingsstart valdes för att spegla svensk behandlingspraxis. I synnerhet har initial EDSS-nivå valts för att motsvara de som

observerats vid behandlingsstart i Sverige, snarare än att matcha de inkluderings- och exkluderingskriterier som vanligen observeras i kliniska effektstudier [5-12].

Tabell 6: Gemensamma inställningar för alla analyser

Variabel	Värde	Källa
Perspektiv	Samhällsperspektiv	Svenska HE-riktlinjer [13]
Tidshorisont	20 år	Antagande
Diskonteringsränta för kostnader	3% per år	Svenska HE-riktlinjer [13]
Diskonteringsränta för hälsoeffekter	3% per år	Svenska HE-riktlinjer [13]
Skovfrekvens ett år innan simuleringsstart	Ja, 100%	Antagande
Pensionsålder	65 år	Antagande
Kostnad per skov	32 507 kr	Kobelt m.fl. (2008) [#]
QALY-förlust per skov	0.09	Kobelt m.fl. (2008) [#]
DMT- behandlingsavslut	Vid andra skovet*	Svensk klinisk praxis

Kostnader är inflationsjusterade till 2015 års prisnivå i svenska kronor (KPI=114.1). * I känslighetsanalyser: behandlingsavslut vid första respektive tredje skovet.

Tabell 7: Årliga kostnader och livskvalitetsvikter från Kobelt m. fl.

EDSS	DIREKT	INFORMELL	INDIREKT	QOL
0.0–1.5	19,135	4,285	51,600	0.825
2.0–2.5	89,257	11,240	122,830	0.696
3.0–3.5	64,824	18,438	197,966	0.646
4.0–4.5	127,316	17,172	134,820	0.610
5.0–5.5	163,148	35,948	222,695	0.583
6.0	142,968	45,352	215,539	0.572
6.5	227,075	66,724	272,574	0.462
7.0–7.5	396,344	75,072	287,572	0.373
8.0–9.5	818,450	127,295	349,810	0.047

Notera: Kostnader är justerade till 2015 års prisnivå i svenska kronor med hänsyn till inflation (KPI=114.1).

6.3. KÄNSLIGHETSANALYSER

En känslighetsanalys på kostnadsperspektiv (istället för grundanalysens samhällsperspektiv) utvärderas genom att utesluta alla indirekta och informella kostnader från resultaten. Det liknar, men överensstämmer inte riktigt med, ett sjukvårdsperspektiv

då direkta (medicinska och icke-medicinska) kostnader bekostade av patienten fortfarande ingår, utöver kostnaderna inom hälso- och sjukvården.

Ovissheten kring kriterierna för att avbryta sjukdomsmodifierande behandling utvärderas i en separat känslighetsanalys. I grundanalysen är det enda skälet för att avbryta behandling med en DMT förekomsten av ett andra skov. I känslighetsanalyser av behandling med DMT:s sker i stället behandlingsavbrott efter första eller tredje skovet.

6.4. BEHANDLINGSSPECIFIKA DATA

Vid modellering av en DMT ("rad") krävs behandlingsspecifika data. I analyserna varierar följande data för DMT: behandlingseffekter på progression och skovfrekvens, behandlingsekostnader (inklusive administrationskostnader), och kostnader för biverkningar.

6.4.1. BEHANDLINGSEFFEKTIVITET

Data som används för behandlingseffektivitet är sammanställd i Tabell 8. För interferon beta identifierade litteraturgenomgången två relevanta studier av Avonex och Rebif, där båda innehåller den aktiva substansen interferon beta 1a. Rebif-studien PRISMS [5] är den mest omfattande och senaste studien av de som identifierades i litteraturgenomgången. Studien tillhandhåller även data över doseringar av interferon beta och utfall som är användbara för modellering. För Avonex är effektivitetsdata tagen från MSCRG-studien [6]. Riskkvoten för sjukdomsprogression är beräknad utifrån angivna sannolikheter för bekräftad sjukdomsprogression (12.5 % med Avonex jämfört med 22 % med placebo) givet konstant risk. Dessa läkemedel anses utbytbara därför beräknas kostnaden utifrån den interferon beta-produkt som motsvarar det billigaste alternativet (för närvarande Extavia, som administreras själv av patienten som en subkutan injektion varannan dag).

Vad gäller glatirameracetat identifierade litteraturgenomgången en systematisk granskning och tre kliniska studier. Den placebo-baserade studien av Khan et al. [7] anses vara mest relevant då det är den senaste studien som rapporterar relevanta utfallsmått. I andra studier [14, 15] har dock glatirameracetat inte påvisat några behandlingseffekter som är signifikant skilda från de som observerats för interferon beta, vilket gör att vi även presenterar en alternativ analys där effekten av glatirameracetat antas vara densamma som för interferon beta. Glatirameracetat administreras subkutant dagligen.

För dimetylfumarat identifierar litteraturgenomgången och Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) två studier (DEFINE och CONFIRM). I denna rapport

valdes DEFINE [8] då den tillhandhöll data på dosering av dimetylfumarat och inkluderade ett aktivt jämförelsealternativ (glatiramacetat), vilket tyder på att patientpopulationen förmodligen går att generaliseras till andra DMTs än dimetylfumarat. Dimetylfumarat administreras oralt (2x120 mg dagligen i 7 dagar, därefter 2x240 mg dagligen).

För teriflunomid identifierar litteraturgenomgången fyra relevanta studier, men ingen övergripande litteraturöversikt. TOWER studien [9] valdes då det var den senaste studien, jämförde mot placebo, och inkluderades i TLVs rapport. Teriflunomid administreras 14 mg oralt per dag.

För fingolimod fann litteraturgenomgången ingen övergripande litteraturöversikt över alla relevanta studier, denna analys bygger istället på studien FREEDOMS 1 [10]. Studien valdes baserat på telefonkonsultation med Anders Svenningsson (28 April 2015). Fingolimod administreras oralt 0.5 mg dagligen.

Effekt av natalizumab tas från en studie [11] som identifierats i litteraturgenomgången. Natalizumab administreras som en intravenös infusion en gång var fjärde vecka.

Litteraturgenomgången för alemtuzumab identifierar en studie som jämför mot interferon beta [12]. Alemtuzumab är den enda DMT av de som analyseras här som inte har någon direkt jämförelse mot placebo, och inga indirekta beräkningar av behandlingseffekten jämfört med placebo hittades i litteraturgenomgången. På grund av detta gjordes en indirekt jämförelse av effekten av alemtuzumab vs placebo i PRISMS-studien och interferon beta vs placebo användes som länk trots betydande skillnader i patientkaraktäristika. Metoden för denna indirekta jämförelse är likvärdig med Buchermetoden [16], en vanlig metod vid indirekta jämförelser med en gemensam jämförelsebehandling. Här är dock jämförelsebehandlingen interferon beta (dvs. den aktiva terapin i PRISMS studien) vilket innebär att riskkvoten (HR) från PRISMS måste inverteras. Beräkningen gjordes enligt följande, där HR_{ale_beta} är effektivitetsresultatet från alemtuzumab studien och $HR_{beta_placebo}$ är från PRISMS:

$$HR_{indirect} = HR_{ale_beta} / (1/HR_{beta_placebo}) = HR_{ale_beta} * HR_{beta_placebo}$$

Den anti-CD20-antikropp som är vanligast i Sverige är rituximab (Mabthera), men dess användning är off-label inom MS. Litteraturgenomgången identifierar en annan DMT av potentiell framtida relevans, ocrelizumab. De hälsoekonomiska resultaten för ocrelizumab baseras på Kappos et al. (2011) [17, 18]. Ocrelizumab administreras som en intravenös infusion var sjätte månad under år 1 till år 3 och därefter en gång per år. Samma effekt antas för rituximab då det saknas MS-studier på rituximab som mäter EDSS-progression.

Tabell 8: Jämförelse av behandlingseffekt för DMTs

DMT	HR för ARR	HR för progression	Studie
Interferon beta (Extavia)	0.68	0.62	PRISMS
Interferon beta (Extavia)	0.82	0.54	MSCRG
Glatirameracetat (Copaxone)	0.66	—	Khan et al. 2013
Glatirameracetat (Copaxone)	0.68	0.62	Antagande: effekt samma som för interferon beta
Dimetylfumarat (Tecfidera)	0.47	0.62	DEFINE
Teriflunomid (Aubagio)	0.64	0.68	TOWER
Fingolimod (Gilenya)	0.45	0.70	FREEDOMS I
Natalizumab (Tysabri)	0.32	0.59	Polman et al. 2006
Alemtuzumab (Lemtrada)	0.45*	0.70*	Cohen et al. 2012
Anti-CD20 antikroppar (Ocrelizumab)	0.53	0.41	Kappos et al. 2011

För riskkvoterna (HR) indikerar lägre siffror en större effekt. *Alla HR representerar en jämförelse mot placebo bortsett från alemtuzumab som jämförs mot interferon beta

6.4.2. BEHANDLINGSKOSTNADER, INKLUSIVE KOSTNADER FÖR BIVERKNINGAR

Behandlingskostnaden utgörs inte enbart av anskaffningskostnaden för läkemedlet i fråga, utan tar även hänsyn till kostnader för administrering av läkemedlet, monitorering av patientens hälsa och biverkningar, samt behandling (eller förebyggande behandling) av biverkningar. Antaganden för resursanvändning kopplat till monitorering och biverkningar bygger på diskussioner med läkarna Anders Svenningsson, Jan Lycke och Håkan Widner. Enhetskostnader baserades på Södra sjukvårdsregionens prislista för 2015 [19]. Kostnader gemensamt för alla behandlingar av MS (såsom årliga läkarbesök för allmän kontroll av sjukdomsstatus och kostnader för MRI-skanning) inkluderas inte eftersom dessa uppkommer oavsett val av behandling och kommer därför inte att påverka de hälsoekonomiska resultaten. I Tabell 9 presenteras en översikt av behandlingskostnaderna.

Interferon beta 1b administreras själv av patienten som en subkutan injektion varannan dag. Priset är 6 420 kr (Extavia 250 µg, 15 doser), vilket innebär en årlig behandlingskostnad på 78 164 kr. Ett första besök hos en neurologklinik görs vid behandlingsstart (inklusive lab-tester, "Dagsjukvård annan HS personal" 3 361 kr) och sedan efter 3, 6 och 12 månader, därefter årligen ("Återbesök annan HS personal", 2 505 kr, plus 500 kr för provtagning och analys av lab-tester). För att undvika de influensaliknande biverkningar som kan uppstå rekommenderas patienterna att ta 500 mg paracetamol vid första behandlingsdag, och vissa patienter behöver ta paracetamol även dagen efter. Vid en kostnad på 0,6 kr för 500 mg paracetamol (Pimex 100 tabletter) så skattas den årliga kostnaden för biverkningar till 164 kr. De biverkningar som uppstår vid

behandling med interferon beta antas inte ha någon större inverkan på patienternas livskvalitet [20].

Glatirameracetat administreras själv av patienten som en daglig subkutan injektion. Ett paket av läkemedlet kostar 9 153 kr (Copaxone 20 mg, 28 doser), vilket leder till en årlig kostnad på 119 398 kr. Ett initialt besök hos en neurologklinik görs vid behandlingsstart och sedan har patienten årliga uppföljningsbesök (2 505 kr). Biverkningar som eventuellt kan uppstå vid behandling med glatirameracetat är generellt sett milda, och antas inte ha någon påverkan på varken kostnader eller livskvalitet.

Dimetylfumarat är en oral behandling i tablettform (2x 120 mg dagligen i sju dagar, sedan 2x 240 mg dagligen). Paketet för de första sju dagarna kostar 2 789,50 kr (Tecfidera 14x 120 mg), varefter ett paket med 56 tabletter (Tecfidera 56x 240 mg) kostar 10 927 kr och varar i 28 dagar. Ett initialt besök görs vid behandlingsstart för att ta lab-tester och därefter görs kontrollbesök inklusive lab-tester (3 005 kr) var tredje månad. För att förhindra och behandla biverkningar antas alla patienter få acetylsalicylsyra (ASA; Bamy 500 mg x 100, 0.60 kr per tablett) genomgående under behandlingen med dimetylfumarat, vilket leder till en kostnad på 219 kr per år.

Teriflunomid är en oral behandling i tablettform som tas 14 mg dagligen. Ett paket med teriflunomid (Aubagio 84x 14 mg, Orifarm AB) kostar 20 900 kr. Bortsett från lab-tester vid behandlingsstart så rekommenderas även graviditetskontroll, vilket leder till en total kostnad för ett initialt besök på 3 838 kr. Leverstatus måste kontrolleras efter påbörjad behandling vilket leder till en besökskostnad inklusive provtagning på 3 005 kr varannan vecka det första halvåret och varannan månad därefter. Inga kostnader för biverkningar har antagits.

Fingolimod är en oral behandling i tablettform som tas 0,5 mg dagligen och finns i ett paket för 28 dagars behandling (Gilenya 28x 0.5 mg; 15 634 kr). Utöver blodprov (VZV antikroppstest) görs ett test av leverfunktion vid behandlingsstart med fingolimod, vilket upprepas efter två veckor (3 005 kr). Under den första dosen måste dessutom hjärtfunktionen kontrolleras (7 953 kr inklusive inskrivning och kostnad för en vård dag), vilket leder till en administreringskostnad på 14 319 kr under de första tre månaderna. Utöver återbesök var tredje månad (3 005 kr) så görs en ögonundersökning (885 kr) tre månader efter behandlingsstart. Inga kostnader för biverkningar har antagits.

Natalizumab ges som en intravenös infusion var fjärde vecka (dvs. 13 gånger om året). För varje behandlingstillfälle av en dos på 300 mg av Tysabri (15 634 kr) tillkommer en kostnad för administrering av intravenös behandling (3 133 kr). Före behandlingsstart görs ett JC-virus antikroppstest för att utreda om patienten löper risk för att utveckla PML, men ingen kostnad inkluderas här eftersom testet betalas av det företag som tillhandahåller

läkemedlet. Även uteslutande av graviditet måste göras före behandlingsstart. Lab-tester tas vid behandlingsstart och därefter var sjätte månad. Vi har antagit att eventuella biverkningar i samband med behandling med natalizumab inte leder till några kostnader och att risken är liten för att någon patient skulle utveckla PML.

Alemtuzumab ges genom intravenös infusion under två behandlingkurer, den första vid behandlingsstart som en femdagarsbehandling och den andra ett år senare som en tredagarsbehandling. Över en femårig uppföljningsperiod skattades det att 28.8% av patienterna får en tredje behandling [21]. Enligt TLV:s hälsoekonomiska underlag för alemtuzumab kostar en daglig dos 67 350 kr, vilket leder till en total läkemedelskostnad på 336 750 kr första året och 202 050 kr andra året. Till det kommer behandlingskostnaden för intravenös infusion (3 133 kr per behandlingsdag). Utöver initial provtagning (inklusive graviditetstest samt tester för HIV, hepatit B och C) och ett andra graviditetstest före den andra behandlingkuren, tas lab-tester månadsvis. Behandling med alemtuzumab kan även leda till biverkningar, som delvis undviks genom förebyggande behandling med 1000 mg Solu-Medrol (346 kr), 1 Cetirizin (Vialerg SEK 1,66), 1 Ranitidin (Ranitidin Sandoz 3,5 kr) och 1 mg Alvedon (1 kr) som ges i tre dagar vid behandlingsstart och efter ett år. Behandling med Acyclovir 200mg 1x2 i 28 dagar tillkommer vid varje behandling. Sköldkörtelsjukdom, hypertyreos och hypotyreos, är en relativ vanlig biverkning och drabbar uppskattningsvis 30% av patienterna. Här antas det att alla dessa patienter behöver behandling till en kostnad av uppskattningsvis 750 kr per år. Ytterligare en biverkning som kan uppstå i samband med behandling med alemtuzumab är nefropati, vilket drabbar 0.3% av patienterna. De flesta svarar dock på immunosuppressiv behandling och behöver troligen inte få dialys. Ungefär 1-1,5% av patienter som behandlas med alemtuzumab utvecklar blodsjukdomen ITP, men de flesta svarar på immunosuppressiv behandling. Behandlingskostnaden för patienter med akut ITP estimerades till 110 984 kr baserat på en studie av Bauer et al. (2012) [22].

Ocrelizumab antas ha ett liknande administrerings sätt som rituximab (som inte är indicerat för MS). Det ges som en intravenös infusion var sjätte månad under år 1 till 3, och sedan årligen. Före behandlingsstart görs ett antal tester, inklusive tester för CD-immunologi (1 664 kr). Dessa tester upprepas sedan inför varje behandlingstillfälle. Förebyggande behandling med kortikosteroider, paracetamol och antihistaminer antas ges till alla patienter för att undvika eventuella biverkningar av infusionen. Ocrelizumab har inget svenskt pris registrerat. I samråd med klinisk expertis (Jan Lycke, professor i neurologi) antogs den årliga läkemedelskostnaden för ocrelizumab vara ett genomsnitt av den årliga läkemedelskostnaden för Gilenya och Tysabri. För rituximab gäller samma administreringskostnader. Själva läkemedelskostnaden är knappt 39,000 kronor per år. Tabell 9 presenterar en jämförande sammanfattning av behandlingskostnaderna som modelleras för år 1, 2 och 3 för varje behandling.

Tabell 9: Årlig behandlingskostnad per patient, inklusive kostnad för läkemedel, administrering och biverkningar

DMT	ÅR 1			ÅR 2			ÅR 3			ETC.
	Läkemedel	Admin	Biverkning	Läkemedel	Admin	Biverkning	Läkemedel	Admin	Biverkning	
INTERFERON BETA	78,164	9,371	164	78,164	3,005	164	78,164	3,005	164	...
GLATIRAMERACETAT	119,398	2,505	0	119,398	2,505	0	119,398	2,505	0	...
DIMETYLFUMARAT	142,597	12,376	219	142,539	12,020	219	142,539	12,020	219	...
TERIFLUNOMID	90,878	54,598	0	90,878	29,399	0	90,878	29,399	0	...
FINGOLIMOD	204,149	24,219	0	204,149	12,020	0	204,149	12,020	0	...
NATALIZUMAB	203,940	56,889	0	203,940	46,739	0	203,940	46,739	0	...
ALEMTUZUMAB	336,750	72,821	1,612	202,050	46,631	0	58,190	39,088	0	...
OCRELIZUMAB	204,044	22,646	2,084	204,044	20,626	2,084	204,044	20,626	2,084	...
RITUXIMAB	38,814	22,646	2,084	38,814	20,626	2,084	38,814	20,626	2,084	...

Denna tabell visar de estimerade kostnaderna för en patient som startar en specifik behandling vid början av år 1 och fortsätter till och med år 3. I kostnaderna ingår antaganden om kostnaderna för läkemedlet, administreringen (monitorering och förebyggande behandling av biverkningar) samt biverkningar, vilket beskrivs närmare i avsnitt 6.4.2.

7. RESULTAT

För varje DMT presenteras följande resultat över en 20-års tidshorisont:

- Genomsnittligt antal levnadsår
- Genomsnittlig behandlingstid med DMT
- Antal skov
- Tid med viss EDSS-nivå
- Totala odiskonterade kostnader och QALYs
- Totala diskonterade kostnader (fördelade över kostnadsslag) och QALYs

Resultaten presenteras först för första linjens behandlingar jämfört med “ingen DMT” följt av jämförelsen av första linjens behandling jämfört med interferon beta. Slutligen presenteras en jämförelse mellan andra linjens behandlingar.

Inkrementell kostnads-effektkvot (ICER) beräknas utifrån diskonterade kostnader och QALYs som inkrementell kostnad för alternativ a jämfört med b delat med inkrementella QALYs för alternativ a jämfört med b. En sammanfattning av alla resultat ges i avsnitt 7.4.

7.1. RESULTAT AV FÖRSTA LINJENS BEHANDLINGAR JÄMFÖRT MED INGEN DMT

Tabell 10: Resultat för jämförelsen av interferon beta mot ingen DMT

	INTERFERON BETA		JMF.ALT	SKILLNAD PRISMS MINUS JMF.ALT		SKILLNAD MSCRG MINUS JMF.ALT	
	PRISMS	MSCRG	(Ingen DMT)	Medelvärde	95%-KI	Medelvärde	95%-KI
LEVNANDSÅR ÅR MED BEHANDLING	18.96 4,40	18.96 3.70	18.96 0.00	0.00	(0.00, 0.01)	0.00	(0.00, 0.01)
EFFEKTER							
ANTAL SKOV	22.87	23.64	24.32	-1.44	(-1.53, -1.36)	-0.68	(-0.74, -0.63)
ÅR MED EDSS <2.0	9.23	9.27	8.35	0.88	(0.51, 1.18)	0.92	(0.52, 1.25)
ÅR MED EDSS <6.0	17.49	17.48	17.14	0.35	(0.00, 1.14)	0.34	(0.00, 1.14)
QALYS & KOSTNADER (ODISKONTERADE)							
QALYS	11.68	11.62	11.31	0.37	(0.21, 0.63)	0.31	(0.14, 0.58)
TOTALA KOSTNADER	5,089,208	5,070,307	5,193,981	-104,772	(-504,169, 113,693)	-123,674	(-541,825, 96,400)
QALYS & KOSTNADER (DISKONTERADE)							
QALYS	9,06	9,00	8,75	0,31	(0,19, 0,50)	0,25	(0,13, 0,45)
KOSTNADER:							
EDSS DIREKTA	957,970	956,090	1,067,603	-109,633	(-275,336, -31,937)	-111,514	(-276,015, -33,344)
EDSS INFORMELLA	187,526	187,397	210,275	-22,749	(-59,209, -4,719)	-22,878	(-59,921, -4,845)
EDSS INDIREKTA	1,472,936	1,469,469	1,578,219	-105,284	(-194,409, -40,861)	-108,751	(-204,153, -41,806)
SKOV	557,469	580,015	600,577	-43,108	(-45,548, -40,715)	-20,562	(-22,231, -19,015)
BIVERKNINGAR	658	560	0	658	(631, 685)	560	(538, 583)
BEHANDLING	590,821	557,346	359,371	231,450	(222,328, 240,862)	190,215	(190,215, 205,903)
TOTALA KOSTNADER	3,767,379	3,750,876	3,816,046	-48,667	(-338,581, 109,355)	-65,170	(-361,853, 94,845)

Sammanfattning: Med effektdata från både PRISMS och MSCRG-studien **dominerar interferon beta** över jämförelsealternativet ”ingen DMT”, d.v.s. är kopplat till lägre kostnader och större hälsovinster.

Tabell 11: Resultat för jämförelsen av glatiramacetat mot ingen DMT, studien Khan et al. används för effektmått

	GLATIRAMERACETAT	JMF.ALT (INGEN DMT)	SKILLNAD GLATIRAMERACETAT MINUS JMF.ALT	
			Medelvärde	95%-KI
LEVNANDSÅR	18.96	18.96	0.00	(0.00, 0.00)
ÅR MED BEHANDLING	3,79	0.00		
EFFEKTER				
ANTAL SKOV	23,54	24.32	-0.78	(-0.84, -0.73)
ÅR MED EDSS <2.0	8.84	8.35	0.49	(0.28, 0.67)
ÅR MED EDSS <6.0	17.35	17.14	0.21	(0.00, 0.67)
QALYS & KOSTNADER (ODISKONTERADE)				
QALYS	11.62	11.31	0.31	(0.14, 0.58)
TOTALA KOSTNADER	5,366,348	5,193,981	161,367	(-72,258, 292,138)
QALYS & KOSTNADER (DISKONTERADE)				
QALYS	8.93	8.75	0.17	(0.10, 0.28)
KOSTNADER:				
EDSS DIREKTA	1,003,309	1,067,603	-64,294	(-160,788, -17,732)
EDSS INFORMELLA	196,902	210,275	13,373	(-34,862, -2,689)
EDSS INDIREKTA	1,517,544	1,578,219	-60,676	(-113,232, -23,297)
SKOV	576,988	600,577	-23,589	(-25,443, -21,946)
BIVERKNINGAR	0	0	0	(0, 0)
BEHANDLING	697,919	359,371	338,548	(324,643, 352,645)
TOTALA KOSTNADER	3,992,661	3,816,046	176,615	(6,542, 272,186)

Sammanfattning: Glatiramacetat ger större hälsovinster till en högre kostnad jämfört med ingen DMT. **Kostnad per QALY är hög** (ICER cirka 1.0 miljon kronor per vunnen QALY).

Tabell 12: Resultat för jämförelsen av glatirameracetat mot ingen DMT, samma effekt som interferon beta har antagits

	GLATIRAMERACETAT	JMF.ALT (INGEN DMT)	SKILLNAD GLATIRAMERACETAT MINUS JMF.ALT	
			Medelvärde	95%-KI
LEVNANDSÅR	18.96	18.96	0.00	(0.00, 0.01)
ÅR MED BEHANDLING	4.40	0.00		
EFFEKTER				
ANTAL SKOV	22.87	24.32	-1.44	(-1.53, -1.36)
ÅR MED EDSS <2.0	9.23	8.35	0.88	(0.51, 1.18)
ÅR MED EDSS <6.0	17.49	17.14	0.35	(0.00, 1.14)
QALYS & KOSTNADER (ODISKONTERADE)				
QALYS	11.68	11.31	0.37	(0.21, 0.63)
TOTALA KOSTNADER	5,261,734	5,193,979	67,755	(-334,425, 285,617)
QALYS & KOSTNADER (DISKONTERADE)				
QALYS	9.06	8.75	0.31	(0.19, 0.50)
KOSTNADER:				
EDSS DIREKTA	957,970	1,067,603	-109,633	(-275,336, -31,937)
EDSS INFORMELLA	187,526	210,275	-22,749	(-59,209, -4,719)
EDSS INDIREKTA	1,472,936	1,578,219	-105,284	(-194,409, -40,861)
SKOV	557,469	600,577	-43,108	(-45,548, -40,715)
BIVERKNINGAR	0	0	0	(0, 0)
BEHANDLING	747,730	359,370	388,361	(372,536, 404,517)
TOTALA KOSTNADER	3,923,631	3,816,044	107,586	(-185,333, 265,580)

Sammanfattning: Glatirameracetate ger större hälsovinster till en högre kostnad jämfört med ingen DMT. Om man antar att glatirameracetate har samma effekt som interferon beta är **kostnad per QALY måttligt hög** (ICER cirka 350,000 kronor per vunnen QALY).

Tabell 13: Resultat för jämförelsen av dimetylfumarat mot ingen DMT

	DIMETYL FUMARAT	JMF.ALT (INGEN DMT)	SKILLNAD DIMETYL FUMARAT MINUS JMF.ALT	
			Medelvärde	95%-KI
LEVNANDSÅR	18.96	18.96	0.00	(0.00, 0.01)
ÅR MED BEHANDLING	6.15	0.00		
EFFEKTER				
ANTAL SKOV	20.95	24.32	-3.37	(-3.51, -3.24)
ÅR MED EDSS <2.0	9.53	8.35	1.18	(0.72, 1.53)
ÅR MED EDSS <6.0	17.62	17.14	0.48	(0.00, 1.57)
QALYS & KOSTNADER (ODISKONTERADE)				
QALYS	11.94	11.31	0.64	(0.42, 0.98)
TOTALA KOSTNADER	5,457,107	5,193,981	263,127	(-275,892, 557,045)
QALYS & KOSTNADER (DISKONTERADE)				
QALYS	9.28	8.75	0.52	(0.36, 0.77)
KOSTNADER:				
EDSS DIREKTA	920,709	1,067,603	-146,894	(-364,401, -43,470)
EDSS INFORMELLA	179,414	210,275	-30,861	(-79,211, -6,347)
EDSS INDIREKTA	1,437,925	1,578,219	-140,295	(-258,869, -55,471)
SKOV	502,844	600,577	-97,733	(-101,775, -94,078)
BIVERKNINGAR	1,185	0	1,185	(1,141, 1,231)
BEHANDLING	1,061,213	359,371	701,842	(675,616, 729,167)
TOTALA KOSTNADER	4,103,290	3,816,046	287,244	(-99,608, 498,261)

Sammanfattning: Dimetylfumarat ger större hälsovinster till en högre kostnad jämfört med ingen DMT. **Kostnad per QALY är hög** (ICER är cirka 550,000 kronor per vunnen QALY).

Tabell 14: Resultat för jämförelsen av teriflunomid mot ingen DMT

	TERIFLUNOMID	JMF.ALT (INGEN DMT)	SKILLNAD TERIFLUNOMID MINUS JMF.ALT	
			Medelvärde	95%-KI
LEVNANDSÅR	18.96	18.96	0.00	(0.00, 0.01)
ÅR MED BEHANDLING	4.66	0.00		
EFFEKTER				
ANTAL SKOV	22.60	24.32	-1.72	(-1.80, -1.63)
ÅR MED EDSS <2.0	9.11	8.35	0.77	(0.45, 1.03)
ÅR MED EDSS <6.0	17.46	17.14	0.32	(0.00, 1.03)
QALYS & KOSTNADER (ODISKONTERADE)				
QALYS	11.68	11.31	0.37	(0.23, 0.60)
TOTALA KOSTNADER	5,328,253	5,193,981	134,273	(-230,916, 331,013)
QALYS & KOSTNADER (DISKONTERADE)				
QALYS	9.06	8.75	0.31	(0.20, 0.47)
KOSTNADER:				
EDSS DIREKTA	969,646	1,067,603	-97,957	(-244,803, -27,743)
EDSS INFORMELLA	189,840	210,275	-20,435	(-53,862, -4,200)
EDSS INDIREKTA	1,485,290	1,578,219	-92,929	(-171,709, -36,009)
SKOV	549,463	600,577	-51,114	(-53,732, -48,561)
BIVERKNINGAR	0	0	0	(0, 0)
BEHANDLING	786,061	359,371	426,690	(409,932, 443,713)
TOTALA KOSTNADER	3,980,300	3,816,046	164,254	(-97,203, 305,970)

Sammanfattning: Teriflunomid ger större hälsovinster till en högre kostnad jämfört med ingen DMT. **Kostnad per QALY är hög** (ICER cirka 533,000 kronor per vunnen QALY).

7.2. RESULTAT AV FÖRSTA LINJENS BEHANDLINGAR JÄMFÖRT MED INTERFERON BETA

Tabell 15: Resultat för jämförelsen av glatirameracetat, dimetylfumarat, teriflunomid, alemtuzumab och rituximab mot interferon beta

	INTERFERON BETA*	GLATIRAMERACETAT**	DIMETYLFUMARAT	TERIFLUNOMID	ALEMTUZUMAB	RITUXIMAB***
LEVNANDSÅR	18.96	18.96	18.96	18.96	18.96	18.96
ÅR AV MED BEHANDLING	4.40	3.79	6.15	4.66	8.65	5.53
EFFEKTER						
ANTAL SKOV	22.87	23.54	20.95	22.60	18.00	21.64
ÅR MED EDSS <2.0	9.23	8.84	9.53	9.11	10.88	10.11
MED MED EDSS <6.0	17.49	17.35	17.62	17.46	18.03	17.74
QALYS & KOSTNADER (ODISKONTERADE)						
QALYS	11.68	11.52	11.94	11.68	12.54	12.01
TOTALA KOSTNADER	5,089,208	5,355,348	5,457,107	5,328,253	4,885,023	4,721,258
QALYS & KOSTNADER (DISKONTERADE)						
QALYS	9.06	8.93	9.28	9.06	9.74	9.32
KOSTNADER:						
EDSS DIREKTA	957,970	1,003,309	920,709	969,646	788,324	869,125
EDSS INFORMELLA	187,526	196,902	179,414	189,840	151,892	169,447
EDSS INDIREKTA	1,472,936	1,517,544	1,437,925	1,485,290	1,300,438	1,380,889
SKOV	557,469	576,988	502,844	549,463	423,905	522,186
BIVERKNINGAR	658	0	1,185	0	1,612	0
BEHANDLING	590,821	697,919	1,061,213	786,061	1,066,833	531,476
TOTALA KOSTNADER	3,767,379	3,992,661	4,103,290	3,980,300	3,733,004	3,473,122

*Effektdata från PRISMS **Effektdata från Khan et al *** Rituximab är ej indikerat för MS men kan förskrivas inom ramen för den fria förskrivningsrätten

Sammanfattning: I analysen genererade alemtuzumab flest QALYs och rituximab lägst kostnader.

Tabell 16 Jämförelse: första linjens behandlingar mot interferon beta

	SKILLNAD I KOSTNADER	SKILLNAD I QALYS	ICER
GLATIRAMERACETAT VS. INTERFERON BETA	225,282	-0.13	Interferon beta dominerar Glatirameracetat
DIMETYLFUMARAT VS. INTERFERON BETA	335,911	0.22	1 526 868
TERIFLUNOMID VS. INTERFERON BETA	212,921	0.00	Interferon beta dominerar Teriflunomid
ALEMTUZUMAB VS. INTERFERON BETA	-34,375	0.68	Alemtuzumab dominerar Interferon beta
RITUXIMAB* VS. INTERFERON BETA	-294,257	0.26	Rituximab dominerar Interferon beta

* Rituximab är ej indikerat för MS men kan förskrivas inom ramen för den fria förskrivningsrätten

Sammanfattning: I en jämförelse av första-linjens DMTs mot interferon beta (med effektdata från PRISMS) **dominerar interferon beta över glatirameracetat**, och i praktiken över teriflunomid eftersom effekten på QALYs är likvärdig men kostnaden högre. Kostnad per QALY för **dimetylfumarat jämfört med interferon beta är mycket hög** (ICER skattas till 1.5 miljoner kronor per vunnen QALY). Alemtuzumab och rituximab dominerar interferon beta, men rituximab är inte indikerat för MS¹.

¹ Rituximab har även jämförts mot, och visats dominera, "ingen DMT" (resultat presenteras inte här).

7.3. RESULTAT FÖR ANDRA LINJENS BEHANDLINGAR

Tabell 17: Resultat andra linjens behandlingar

	NATALIZUMAB	FINGOLIMOD	ALEMTUZUMAB	OCRELIZUMAB*	RITUXIMAB**
LEVNANDSÅR	18.88	18.88	18.88	18.88	18.88
ÅR MED BEHANDLING	7.51	5.6	7.83	4.83	4.83
EFFEKTER					
ANTAL SKOV	21.76	24.26	21.32	25.24	25.24
ÅR MED EDSS <3.0	12.6	11.9	13.14	12.65	12.65
MED MED EDSS <6.0	17.16	16.79	17.39	17.12	17.12
QALYS & KOSTNADER (ODISKONTERADE)					
QALYS	11.35	10.91	11.54	11.03	11.03
TOTALA KOSTNADER	6,943,113	6,686,844	5,734,521	6,326,386	5,527,688
QALYS & KOSTNADER (DISKONTERADE)					
QALYS	8.81	8.46	8.95	8.55	8.55
KOSTNADER:					
EDSS DIREKTA	1,128,311	1,224,411	1,063,213	1,130,794	1,130,794
EDSS INFORMELLA	215,714	237,207	201,117	215,899	215,899
EDSS INDIREKTA	1,667,406	1,752,781	1,603,380	1,659,351	1,659,351
SKOV	514,726	582,763	503,072	610,410	610,410
BIVERKNINGAR	0	0	1 345	0	0
BEHANDLING	1,827,472	1,322,899	1,041,479	1,230,480	510,814
TOTALA KOSTNADER	5,353,629	5,120,061	4,413,607	4,846,936	4,127,269

*Ocrelizumab har inget pris på den svenska marknaden ännu, genomsnitt av priset på Gilenya och Tysabri antas här

**Rituximab är ej indikerat för MS men kan förskrivas inom ramen för den fria förskrivningsrätten. Här antas samma kliniska effekt som ocrelizumab

Sammanfattning: I analysen genererade alemtuzumab flest QALYs (följt av natalizumab) och rituximab lägst kostnader (följt av alemtuzumab).

Tabell 18 Jämförelser mellan andra linjens behandlingar

	SKILLNAD I KOSTNADER	SKILLNAD I QALYS	ICER
ALEMTUZUMAB VS. NATALIZUMAB	-940,022	0.14	ALEMTUZUMAB DOMINERAR NATALIZUMAB
ALEMTUZUMAB VS. OCRELIZUMAB*	-433,329	0.40	ALEMTUZUMAB DOMINERAR OCRELIZUMAB
ALEMTUZUMAB VS. RITUXIMAB**	286,337	0.40	710,092
ALEMTUZUMAB VS. FINGOLIMOD	-706,454	0.49	ALEMTUZUMAB DOMINERAR FINGOLIMOD
NATALIZUMAB VS. FINGOLIMOD	233,568	0.35	667,337
NATALIZUMAB VS. OCRELIZUMAB*	506,693	0.26	1,933,249
NATALIZUMAB VS. RITUXIMAB**	1,226,360	0.26	4,679,078
OCRELIZUMAB* VS. FINGOLIMOD	-273,125	0.09	OCRELIZUMAB DOMINERAR FINGOLIMOD
RITUXIMAB** VS. FINGOLIMOD	-992,792	0.09	RITUXIMAB DOMINERAR FINGOLIMOD

*Ocrelizumab har inget pris på den svenska marknaden ännu, genomsnitt av priset på Gilenya och Tysabri antas här

**Rituximab är ej indikerat för MS men kan förskrivas inom ramen för den fria förskrivningsrätten

Sammanfattning: I en jämförelse av andra linjens DMTs (indirekt jämförelse) **dominerar alemtuzumab över natalizumab, ocrelizumab och fingolimod**, och har en hög kostnad per QALY (ca 700,000 kronor/QALY) jämfört med rituximab. **Natalizumab har en hög kostnad per QALY jämfört med fingolimod** och en mycket hög kostnad per QALY jämfört med ocrelizumab och rituximab.

7.4. SAMMANFATTNING AV HUVUDRESULTATEN

Vid första-linjens behandling dominerar interferon beta över jämförelsealternativet att inte använda någon DMT. Beroende på vilken klinisk evidens som väljs för skattning av effekten av glatirameracetat i jämförelsen mot att inte använda någon DMT skattas ICER till mellan 350,000 och 1 miljon kronor per vunnen QALY. I jämförelsen av dimetylfumarat mot ingen DMT är ICER skattad till 550,000 kronor per vunnen QALY (d.v.s. hög), och i jämförelsen av teriflunomid mot ingen DMT är ICER skattad till 533,000 kronor per vunnen QALY (d.v.s. hög).

Vad gäller första-linjens behandlingar mot ett aktivt jämförelsealternativ (interferon beta), dominerar interferon beta över glatirameracetat och teriflunomid. Kostnad per QALY för dimetylfumarat jämfört med interferon beta är mycket hög (över 1 miljon kronor per vunnen QALY). Alemtuzumab dominerar interferon beta.

För andra-linjens behandling beräknas alemtuzumab generera flest QALYs och dominerar natalizumab, ocrelizumab och fingolimod. Jämfört med rituximab har alemtuzumab en hög kostnad per QALY. Notera dock att priset för ocrelizumab inte är känt utan har antagits ligga i nivå med Tysabri och Gilenya samt att rituximab inte är indikerat för MS. För natalizumab jämfört med fingolimod skattas ICER till till 667,000 kronor per vunnen QALY (d.v.s. hög).

7.5. KÄNSLIGHETSANALYS

Två känslighetsanalyser utfördes. I den första valdes ett betalarperspektiv, där indirekta kostnader kopplade till informell vård samt produktivitetsförluster inte räknades med. Den andra känslighetsanalysen gällde regel för behandlingsbyte, och det antogs att behandling avbryts redan vid första skov eller enbart vid tredje skov (medan ett andra skov är indikatorn för behandlingsbyte vid grundanalyserna). Resultaten är sammanställda nedan men inte presenterade i detalj.

I känslighetsanalysen gällande kostnadsperspektiv, får interferon beta en måttlig ICER på cirka 265,000 kronor per QALY jämfört med ingen DMT. Glatirameracetat har en ICER på ca 800,000 eller 1.4 miljoner kronor per QALY beroende på antaganden kring effekt. ICER för dimetylfumarat och teriflunomide ökade båda till ca 900,000 kronor per QALY. Antagandet om indirekta kostnader påverkar inte jämförelsen av första linjens behandling mot interferon beta avsevärt. Glatirameracetat och teriflunomide domineras som tidigare av interferon beta och dimetylfumarat har mycket hög ICER (över 1 miljon kronor per QALY). Andra linjens resultat påverkas inte nämnvärt och slutsatserna från huvudanalyserna kvarstår.

I den andra känslighetsanalysen påverkar antagandet om hur många skov som får inträffa före behandling avbryts (1, 2 eller 3) inte resultatet i någon större utsträckning.

8. DISKUSSION

Denna modell har specifikt utvecklats för Socialstyrelsens utvärdering av sjukdomsmodifierande behandling vid MS, och som sådan fokuserar den på att ge ett hälsoekonomiskt kunskapsunderlag till prioriteringsprocessen, snarare än att bedöma kostnadseffektiviteten som beslutsunderlag för en specifik behandling. Första-linjens behandling jämförs med ingen DMT i avsnitt 7.1, men vi beräknar även ICERs för varje DMT jämfört med interferon beta i avsnitt 7.2. Jämförelserna av glatirameracetat, dimetylfumarat eller teriflunomid jämfört med ingen DMT kan ur hälsoekonomisk synpunkt ses som en relevant jämförelse då interferon beta inte är lämpligt, antingen för att det har prövats och inte längre är effektivt, eller för att det inte är kontraindicerat för den patienten. I andra linjen genererade behandling med alemtuzumab mest hälsovinster och dominerade behandlingsalternativen natalizumab, ocrelizumab och fingolimod. I analysen dominerade alemtuzumab även interferon beta i första linjen, notera dock att alemtuzumab fortfarande är en förhållandevis ny behandling och att det idag inte finns konsensus kring vilken plats den bör ha i behandlingssekvensen.

Modellen använder i största möjliga utsträckning data och antaganden från Sverige och svensk klinisk praxis. Istället för att använda patientegenskaper direkt från kliniska prövningar antogs patientegenskaper för första och andra linjens patientkohorter liknande de som observeras i klinisk praxis. Flera av de randomiserade effektstudierna gjordes på behandlings-naiva patienter med längre sjukdomsduration än vad som är praxis idag, då behandling påbörjas tidigt för att bromsa progression.

En relativt lång tidshorisont på 20 år valdes trots brist på stark evidens för behandlingseffekter och sjukdomsprogression efter avslutad DMT-behandling. Evidensen för de flesta DMT-behandlingar täcker kortare tidsperioder (ofta två år i kliniska studier), och extrapolering av behandlingseffekter bortom denna tidsperiod kräver antaganden. Med en kortare tidshorisont, till exempel på 5 år, hade osäkerheten varit lägre, men modellen hade inte fångat den fulla effekten av behandlingen då effekten av att bromsa sjukdomsprogressionen kvarstår längre.

Vi antog att en jämförelse av första-linjens DMT mot ”ingen DMT”, följt av ”ingen DMT” är relevant och att de hälsoekonomiska egenskaperna för DMTs kan analyseras utan att ta hänsyn till behandlingssekvenser. En behandlings kostnadseffektivitet kan bero på dess positionering i behandlingssekvensen och kan påverkas av kostnadseffektiviteten hos efterföljande behandlingar. Till exempel; om behandlingen som följer på den första DMT:n är mycket dyr och inte särskilt effektiv finns det ett värde i att skjuta på dess behandlingsstart, dvs. en första DMT med lång behandlingstid föredras. Om, å andra sidan, den efterföljande behandlingen är mycket kostnadseffektiv så minskar värdet av den första behandlingen. Med antagandet om att behandling avslutas vid ett andra skov så är den

genomsnittliga modellerade behandlingstiden mellan 3,5 och 8 år. Detta innebär att patienterna större delen av den modellerade 20-åriga tidshorisonten står utan sjukdomsmodifierande behandling. Detta står i kontrast med behandlingspraxis i Sverige och det kan därför förväntas att verkliga patienter behandlas mer intensivt och också har bättre behandlingsresultat.

För alla DMTs antogs att ett andra skov ses som ett kliniskt tecken på att behandlingen inte längre är effektiv, vilket leder till att DMT:n i fråga avbryts (valet av första, andra eller tredje skov som kriterier gav ingen nämnvärd skillnad på resultaten, se avsnitt 7.5). Andra befintliga hälsoekonomiska modeller (som Kobelt-modellen för natalizumab) modellerar inte behandlingsavslut på detta sätt utan använder istället information direkt från kliniska prövningar. Antaganden kring behandlingsavslut influerar resultaten till viss grad och kan mycket väl förklara några avvikelser mellan resultaten presenterade här och de från andra publikationer över kostnadseffektivitet. Ett problem med denna och andra hälsoekonomiska modeller är att de två måtten skovfrekvens och EDSS-progression modelleras oberoende av varandra. Detta strukturella antagande förklarar varför känslighetsanalysen som undersökte tidpunkten för behandlingsavslut baserat på antalet skov inte hade någon större effekt på resultaten.

Utöver skillnader i läkemedelskostnader tog analysen även hänsyn till skillnader i kostnader för administrering (sjukvårdsbesök och provtagning) och biverkningar. Det ska dock tilläggas att skillnader i produktivetsbortfall kopplat till administrering och biverkningar inte inkluderades i modellanalysen. Därför kan infusionsbehandlingar som administreras via sjukvården (natalizumab, alemtuzumab) utgöra en större börda för samhället än vad som framkommer här om det skulle påverka patientens möjlighet att arbeta.

Modellering av kronisk, progressiv sjukdom anses generellt vara relativt svårt, och de bästa tillgängliga publicerade riskekvationerna på MS-progression för svenska patienter (från Kobelts studie) baserades på data fram till år 2008 eller tidigare. Inom ramen för det aktuella projektet (Socialstyrelsens riktlinjer för MS och Parkinsons), var det inte möjligt att erhålla uppdaterad individuell patientdata från det svenska MS-registret för att generera nya riskekvationer. I en framtida modellstudie bör analyser av primärdata för MS-patienter ingå vad gäller sjukdomsprogression, kostnader, långtidseffekter av sjukdomsmodifierande behandling och varaktigheten i effekten av uppskjuten progression, samt information om behandlingssekvenser och kriterium för behandlingsbyte i svensk klinisk praxis.

9. SLUTSATS

I denna modellanalys av kostnader och hälsoeffekter av sjukdomsmodifierande läkemedel vid MS är det särskilt interferon beta och alemtuzumab som utmärker sig som kostnadseffektiva alternativ inom första respektive andra linjens behandling.

10. REFERENSER

1. Kobelt, G., et al., *Modeling the cost-effectiveness of a new treatment for MS (natalizumab) compared with current standard practice in Sweden*. *Mult Scler*, 2008. **14**(5): p. 679-90.
2. Berg, J., et al., *Costs and quality of life of multiple sclerosis in Sweden*. *Eur J Health Econ*, 2006. **7 Suppl 2**: p. S75-85.
3. Dolan, P., *Modeling Valuations for EuroQol Health States*. *Med Care*, 1997. **35**(11): p. 1095-1108.
4. The EuroQol Group, *EuroQol-a new facility for the measurement of health-related quality of life*. *Health Policy* 1990. **16**(3): p. 199-208.
5. *Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group*. *Lancet*, 1998. **352**(9139): p. 1498-504.
6. Jacobs, L.D., et al., *Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG)*. *Ann Neurol*, 1996. **39**(3): p. 285-94.
7. Khan, O., et al., *Three times weekly glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis*. *Ann Neurol*, 2013. **73**(6): p. 705-13.
8. Gold, R., et al., *Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis*. *N Engl J Med*, 2012. **367**(12): p. 1098-107.
9. Confavreux, C., et al., *Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial*. *Lancet Neurol*, 2014. **13**(3): p. 247-56.
10. Kappos, L., et al., *A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis*. *N Engl J Med*, 2010. **362**(5): p. 387-401.
11. Polman, C.H., et al., *A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis*. *N Engl J Med*, 2006. **354**(9): p. 899-910.
12. Cohen, J.A., et al., *Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial*. *Lancet*, 2012. **380**(9856): p. 1819-28.
13. Tandvårds- och Läkemedelsförmånsverket, *TLVs allmänna råd 2015:1*. 2015.
14. Mikol, D.D., et al., *Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REbif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial*. *Lancet Neurol*, 2008. **7**(10): p. 903-14.
15. O'Connor, P., et al., *250 microg or 500 microg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study*. *Lancet Neurol*, 2009. **8**(10): p. 889-97.
16. Bucher, H.C., et al., *The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials*. *J Clin Epidemiol*, 1997. **50**(6): p. 683-91.
17. Hauser, S.L., et al., *B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis*. *N Engl J Med*, 2008. **358**(7): p. 676-88.
18. Kappos, L., et al., *Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial*. *Lancet*, 2011. **378**(9805): p. 1779-87.
19. Södra Regionvårdsnämnden, *Regionala priser och ersättningar för södra sjukvårdsregionen 2015*, 2015, Södra Regionvårdsnämnden. p. 1-122.
20. Zivadinov, R., et al., *A longitudinal study of quality of life and side effects in patients with multiple sclerosis treated with interferon beta-1a*. *J Neurol Sci*, 2003. **216**(1): p. 113-8.
21. Willis, M.D. and N.P. Robertson, *Alemtuzumab for the treatment of multiple sclerosis*. *Ther Clin Risk Manag*, 2015. **11**: p. 525-34.
22. Bauer, M., et al., *A retrospective observational single-centre study on the burden of immune thrombocytopenia (ITP)*. *Onkologie*, 2012. **35**(6): p. 342-8.

