

Ocrevus (okrelizumab) vid multipel skleros

NT-rådets yttrande till landstingen 2018-11-29

Rekommendation och sammanvägd bedömning

NT-rådets rekommendation till landstingen är:

- att Ocrevus kan införas som ett behandlingsalternativ vid primärprogressiv multipel skleros (PPMS) till patienter med:
 - Ålder ≤ 55 år
 - Sjukdomsduration ≤ 15 år
 - EDSS $\leq 6,5$
 - Tecken till inflammatorisk aktiv sjukdom genom förekomst av kontrastladdande lesioner på nyligen (ca 3 månader) utförd MR.
- att vid skovvis MS (RMS) välja den mest kostnadseffektiva behandlingen av tillgängliga alternativ, av vilka Ocrevus kan vara ett, utifrån den enskilda patientens behov eller enligt lokala rutiner.

Ocrevus har två indikationer, skovvis multipel skleros (RMS) och primärprogressiv multipel skleros (PPMS). NT-rådets bedömning i den här rekommendationen gäller behandling vid PPMS.

Tillståndets svårighetsgrad anses hög

Åtgärdens effektstorlek är liten

Tillståndet är vanligt

Tillförlitligheten i den vetenskapliga dokumentationen är måttlig

Tillförlitligheten i den hälsoekonomiska värderingen är låg

NT-rådet bedömer att Ocrevus är kostnadseffektivt till den definierade grupp av PPMS-patienter som uppfyller kriterierna i rutan ovan.

Om läkemedlet

Den aktiva substansen i Ocrevus, okrelizumab, är en monoklonal antikropp som utformats för att känna igen och binda till proteinet CD-20 och som finns på ytan till vissa vita blodkroppar (B-celler). B-cellerna har betydelse för multipel skleros genom att de angriper det skyddande skiktet runt nerverna i hjärnan och ryggmärgen, vilket leder till inflammation och skador. Ocrevus är riktat specifikt mot B-cellerna och bidrar därmed till att minska deras aktivitet. Detta lindrar symtomen eller bromsar upp sjukdomsförloppet.

Ocrevus har ATC-kod L04AA36 och är indicerat för behandling av vuxna patienter med skovvis multipel skleros (RMS) med aktiv sjukdom som definieras av kliniska eller bilddiagnostiska fynd och för behandling av vuxna patienter med tidig primärprogressiv multipel skleros (PPMS). Vid PPMS ska sjukdomsduration, nivå av funktionsnedsättning och bilddiagnostiska fynd karakteristiska för inflammatorisk aktivitet fastställas.

Läkemedlet blev godkänt för försäljning 2018-01-08.

Aktuell ICD 10-kod är G35 Multipel skleros.

Ocrevus är ett rekvisitionsläkemedel som ges som infusion. En startdos om 600 mg administreras som två separata intravenösa infusioner; först som en 300 mg infusion, följt två veckor senare av en andra 300 mg infusion. Efterföljande doser av Ocrevus administreras därefter som en 600 mg intravenös infusion var 6:e månad.

Bedömning av plats i terapin

Rekommendationen har utarbetats i samarbete mellan NT-rådet och Nationella programområdet (NPO) för nervsystemets sjukdomar. Sammanfattningsvis bedöms att det vid användning av okrelizumab vid PPMS är rimligt att följa den pivotala studiens inklusionskriterier med tillägg att tecken till aktiv inflammatorisk sjukdom bör föreligga.

För behandlingsindikation vid PPMS bör därför samtliga nedanstående kriterier vara uppfyllda:

- Ålder ≤ 55 år
- Sjukdomsduration ≤ 15 år
- EDSS ≤ 6.5
- Tecken till inflammatorisk aktiv sjukdom genom förekomst av kontrastladdande lesioner på nyligen (förslagsvis inom 3 månader) utförd MR.

Åldersbegränsningen är definierad utifrån att endast patienter ≤ 55 år var inkluderade i registreringsstudien och att en subgruppsanalys visade att de patienter som hade effekt var yngre än 45 år. Äldre patienter kan också ha svårare att tolerera de biverkningar som en kraftig immunologisk behandling ger.

NT-rådets bedömning gällande läkemedlet

Den sammanvägda bedömningen gällande läkemedlet baseras på en värdering utifrån den etiska plattformen för prioriteringar och dess tre principer: människovärdesprincipen, behovs-solidaritetsprincipen och kostnadseffektivitetsprincipen. Plattformen har operationaliserats i fyra relevanta dimensioner: Tillståndets svårighetsgrad, Åtgärdens effektstorlek, Tillståndets sällsynthet och Åtgärdens kostnadseffektivitet.

Tillståndets svårighetsgrad

Tillståndets svårighetsgrad är hög (på en skala av låg, måttlig, hög och mycket hög).

Motivering: MS är en sjukdom som leder till funktionsnedsättning och förkortad livslängd.

MS-sjukdom innebär periodvis funktionsnedsättning som i vissa fall även leder till behov av sjukhusvård. Funktionsnedsättningen och skoven påverkar patientens livskvalitet negativt, men kan även innebära en ökad risk att dö i förtid.

Åtgärdens effektstorlek

Effekten av behandling med läkemedlet bedöms som liten (på en skala av liten, måttlig, stor och mycket stor).

Motivering: Okrelizumab är det första läkemedlet som godkänts för behandling av patienter med primärprogressiv MS (PPMS). Effekten på den primära effektvariabeln tid till progression av funktionsnedsättning bekräftad efter 12 veckor var dock liten. Givet verkningsmekanismen förväntas okrelizumab i första hand ha effekt vid inflammatorisk aktiv sjukdom och detta föreföll bekräftas i studie WA25046.

Studie WA25046 (ORATORIO)

ORATORIO var en dubbelblind, randomiserad (2:1) fas III-studie för att utvärdera effekt och säkerhet för okrelizumab hos vuxna patienter med primärprogressiv MS (PPMS). Patienterna erhöll okrelizumab (n = 488) eller placebo (n = 244) som två infusioner om 300 mg med 14 dagars mellanrum var 24:e vecka. Studiens längd var händelsestyrd (minst 120 veckor och 253 bekräftade händelser med funktionsnedsättning).

Primär effektvariabel var tid till progression av funktionsnedsättning, som kunde bekräftas efter 12 veckor, under den dubbelblinda behandlingsperioden. Progression av funktionsnedsättning definierades som en ökning av ≥ 1 poäng från EDSS-värdet vid baslinjen om EDSS vid baslinjen var $\leq 5,5$ poäng, eller en ökning av $\geq 0,5$ poäng om EDSS vid baslinjen var $> 5,5$ poäng.

Andelen patienter med progression av funktionsnedsättning vid 120 veckor var 34,0 % i placebogruppen och 30,2 % i okrelizumabgruppen (Kaplan Meier-estimat). Hasardkvoten (95 % KI) var 0,76 (0,59; 0,98), $p = 0,0321$.

En förspecificerad subgruppsanalys av det primära effektmåttet tyder på att patienter som är yngre eller de med kontrastladdande T1 lesioner vid baslinjen får en större behandlingsfördel än patienter som är äldre eller utan kontrastladdande T1 lesioner (≤ 45 år: HR 0,64 [95 % KI 0,45; 0,92], > 45 år: HR 0,88 [95 % KI 0,62; 1,26]; med kontrastladdande T1 lesioner vid baslinjen: HR 0,65 [95 % KI 0,40; 1,06], utan kontrastladdande T1 lesioner vid baslinjen: HR 0,84 [95 % KI 0,62; 1,13]).

Tillförlitlighet i den vetenskapliga dokumentationen

Tillförlitligheten är måttlig (på en skala av låg, måttlig, hög och mycket hög).

Motivering: Patienterna i studien WA25046 (ORATORIO) var enligt de huvudsakliga inklusionskriterierna i tidigt stadium i sitt sjukdomsförlopp och populationen återspeglar inte den breda PPMS patientpopulationen.

Förekomst av tillståndet

Tillståndet är vanligt (på en skala av mycket sällsynt, sällsynt, mindre vanligt, och vanligt).

Incidens: I Sverige finns det cirka 20 000 personer med MS vilket motsvarar en incidens på 6-10/100 000 invånare (livstidsrisk är 1 på 500). Primärprogressiv MS (PPMS) utgör ca 10–15 % av MS-fallen.

I Svenska Neuroregisters MS-modul finns idag 1 226 patienter med PPMS varav 431 har en sjukdomsduration på ≤ 15 år. Antalet behandlade patienter med PPMS uppgår till 225. Således behandlas sannolikt redan idag det stora flertalet av de med PPMS som har behandlingsindikation med immunmodulerande läkemedel. Det förväntas tillkomma en handfull nyinsjuknade patienter med behandlingsindikation varje år.

Åtgärdens kostnadseffektivitet

NT-rådet bedömer att Ocrevus är kostnadseffektivt till den definierade gruppen av PPMS-patienter som uppfyller kriterierna. (Definierade under rubriken Bedömning av plats i terapin.)

Tillförlitlighet i den hälsoekonomiska bedömningen

Tillförlitligheten är låg (på en skala av låg, måttlig, hög och mycket hög).

TLV bedömer att den stora osäkerheten beror på företagets modellering av naturalförloppet liksom antaganden om kvarvarande behandlingseffekt och nyttovikter.

Referenser

[TLV:s hälsoekonomiska värdering](#)

[EPAR](#) (produktresumé)

Länkar till mer information

[Assessment report](#) (effekt och säkerhet)

[Läkemedelsverkets monografi](#)

Närvarande vid beslut

Gerd Lärfars, ordförande NT-rådet; Mikael Köhler, Uppsala/Örebro sjukvårdsregion; Johannes Blom, sjukvårdsregion Stockholm/Gotland; Anna Lindhé, Västra regionen; Maria Landgren, Södra regionen; Mårten Lindström, Sydöstra sjukvårdsregionen; Anders Bergström, Norra sjukvårdsregionen.

Ingen ledamot deklarerade någon intressekonflikt för det aktuella ärendet.