

RAPPORT

2021

FORENKLET METODEVURDERING

Ofatumumab til behandling
av relapserende
remitterende multippel
sklerose

Utgitt av	Folkehelseinstituttet Område for helsetjenester
Tittel	Ofatumumab til behandling av relapserende remitterende multippel sklerose: forenklet metodevurdering– helseøkonomisk evaluering
English title	Ofatumumab for the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis: a rapid health technology assessment– health economic evaluation
Ansvarlig	Camilla Stoltenberg, direktør
Forfatter	Vida Hamidi, seniorforsker, <i>Folkehelseinstituttet</i>
ISBN	978-82-8406-186-3
Prosjektnummer	ID2020_066
Publikasjonstype	Forenklet metodevurdering
Antall sider	28
Oppdragsgiver	Bestillerforum for nye metoder
Emneord(MeSH)	Multiple Sclerosis; Relapsing-Remitting; Ofatumumab; Ocrelizumab; Rituximab; Cladribine; Economics; Cost-Benefit Analysis
Sitering	Hamidi V. Ofatumumab til behandling av relapserende remitterende multippel sklerose: forenklet metodevurdering. [Ofatumumab for the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis: a rapid health technology assessment] Rapport 2021. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2021.

Innhold

INNHold	2
HOVEDBUdSKAP	3
KEY MESSAGES	4
FORORD	5
INNLEDNING	6
Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag	6
Behandling av relapserende-remitterende multiple sklerose (RRMS)	6
Behandling med ofatumumab	7
Mål og problemstilling	8
METODE	9
Generelt	9
Metode	10
Alvorlighet og helsetap	12
RESULTATER	13
Okrelizumab sammenlignet med rituksimab	13
Okrelizumab sammenlignet med cladribin	15
Vurdering av kostnadseffektivitet av ofatumumab på bakgrunn av kostnadseffektivitetsanalysen av okrelizumab	17
DISKUSJON	23
KONKLUSJON	26
REFERANSER	27

Hovedbudskap

Folkehelseinstituttet (FHI) har på oppdrag fra Bestillerforum for nye metoder utarbeidet en forenklet metodevurdering hvor den helseøkonomiske modellen i den fullstendige metodevurderingen om legemidler til behandling av relapserende-remitterende multippel sklerose (RRMS) gjennomført av FHI ble oppdatert med data for ofatumumab til behandling av voksne pasienter med RRMS. Ofatumumab er et fullstendig humant anti-CD20-antistoff og administreres som subkutan injeksjon. Resultater fra denne forenklete metodevurderingen viste at:

- Rituksimab er det klart mest kostnadseffektive behandlingsalternativet blant anti-CD20 medikamenter, basert på gjeldende anbudspriser.
- Okrelizumab (maksimalpris) er både dyrere og mer effektivt enn rituksimab og kladribin (gjeldende anbudspriser).
- Okrelizumab koster NOK [REDACTED] per vunnet kvalitetsjustert leveår (QALY) sammenlignet med rituksimab og kladribin med en pakningspris på henholdsvis NOK [REDACTED] ([REDACTED] reduksjon i legemiddelkostnader) og NOK [REDACTED] ([REDACTED] reduksjon i legemiddelkostnader).
- Ofatumumab er enda ikke markedsført i Norge. Gitt same nytte og gjennomsnittlig årlig legemiddelkostnad (maksimalpris) som okrelizumab, er ofatumumab både dyrere og mer effektivt sammenlignet med rituksimab og kladribin.
- Gitt same nytte og årlig legemiddelkostnad (maksimalpris) som okrelizumab, koster ofatumumab NOK [REDACTED] per vunnet QALY sammenlignet med rituksimab og kladribin med en prisreduksjon på henholdsvis [REDACTED] og [REDACTED].
- Et pristilbud på NOK [REDACTED] (inkl. mva.) per 20 mg ofatumumab gir en merkostnad på NOK [REDACTED] per vunnet QALY sammenlignet med rituksimab.
- Et pristilbud på NOK [REDACTED] (inkl. mva.) per 20 mg ofatumumab gir mer helsegevinst og er samtidig mindre kostbar enn kladribin.
- Relapserende remitterende multippel sklerose er en svært alvorlig sykdom som kan gi alvorlig funksjonssvikt og tap av gode leveår.

Tittel:

Ofatumumab til behandling av relapserende remitterende multippel sklerose-helseøkonomisk evaluering

Publikasjonstype:

Forenklet metodevurdering

Hvem står bak denne publikasjonen?

Folkehelseinstituttet har gjennomført oppdraget etter forespørsel fra Bestillerforum for nye metoder

Key messages

The Norwegian Institute of Public Health (NIPH) have conducted a rapid health technology assessment (HTA) of ofatumumab to treat of adults with relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS) on behalf of the Commissioning Forum. The evaluation was performed based on the decision model in the full HTA, previously published of NIPH, of disease modifying treatments for RRMS. The model was further updated based on the data for ofatumumab. Ofatumumab is a fully human anti-CD20 monoclonal antibody and is administered as a subcutaneous injection. The results of our analyses showed that:

- Rituximab is the most cost-effective treatment among anti-CD20 drugs, based on current tender prices.
- Ocrelizumab (maximum price) is both more expensive and more effective than rituximab and cladribine (current tender prices).
- Ocrelizumab costs NOK [REDACTED] per quality-adjusted life year (QALY) gained compared with rituximab and cladribine with a packing dose of NOK [REDACTED] ([REDACTED] reduction in drug costs) and NOK [REDACTED] ([REDACTED] reduction in drug costs), respectively.
- Ofatumumab is not yet marketed in Norway. Given the same health benefit and average annual drug cost (maximum price) as ocrelizumab, ofatumumab is both more expensive and more effective compared with rituximab and cladribine.
- Given the same health benefit and annual drug cost (maximum price) as ocrelizumab, ofatumumab costs NOK [REDACTED] per QALY compared with rituximab and cladribine with a price reduction of [REDACTED] and [REDACTED], respectively.
- A price offer of NOK [REDACTED] (incl. VAT) per 20 mg ofatumumab gives an additional cost of NOK [REDACTED] per QALY compared with rituximab.
- A price offer of NOK [REDACTED] (incl. VAT) per 20 mg ofatumumab provides more health benefits and is less expensive than cladribine.
- Relapsing-remitting multiple sclerosis is a very severe disease that can cause serious disability and a loss of healthy life-years.

Title:

Ofatumumab for the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis - health economic evaluation

Type of publication:

Rapid health technology assessment

Publisher:

The Norwegian Institute of Public Health conducted the review based on a commission from the Commission Forum in the National System for Managed Introduction of New Health Technologies within the Specialist Health Service in Norway

Forord

Folkehelseinstituttet har på oppdrag fra Bestillerforum for nye metoder utarbeidet en forenklet metodevurdering hvor den helseøkonomiske modellen i den fullstendige metodevurderingen om sykdomsmodifiserende legemidler til behandling av relapserende-remitterende multippel sklerose (RRMS) (1) ble oppdatert med data for ofatumumab til behandling av voksne pasienter med RRMS. Den forenklet metodevurderingen er ment å inngå som beslutningsstøtte for de regionale helseforetakene i Beslutningsforum for nye metoder.

Folkehelseinstituttet (FHI) støtter åpenhet i metodevurdering av nye metoder og grunnlaget for disse. Samtidig er FHI som et forvaltningsorgan forpliktet av Forvaltningsloven (2) og må derfor hindre at andre får tilgang til visse opplysninger som kan være kommersielt følsomme, for eksempel tekniske innretninger og fremgangsmåter samt drifts- eller forretningsforhold som det vil være av konkurransemessig betydning å hemmeligholde. På denne bakgrunnen vil alle analysene i denne rapporten som inneholder legemiddelpriser tolkes som konfidensiell informasjon, i henhold til forvaltningsloven § 13, 1. ledd.

Vi takker Christina Kvalheim, fagrådgiver ved Sykehusinnkjøp HF divisjon legemidler, for god og konstruktiv dialog og samarbeid.

Logg:

Metodevurdering bestilt av Bestillerforum for nye metoder	26.10.2020
Tilbudspris på preparatet sent av Sykehusinnkjøp HF	11.03.2021
Rapport ferdigstilt	06.04.2021
Leveransetid fra bestilling	161 dager
Leveransetid fra tilbudsprisen ble levert	26 dager

Folkehelseinstituttet tar det fulle ansvaret for synspunktene som er uttrykt i rapporten.

Kåre Birger Hagen
Fagdirektør

Martin Lerner
Avdelingsdirektør

Vida Hamidi
Prosjektleder

Innledning

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Multipel sklerose (MS) er en kronisk inflammatorisk nevrologisk sykdom som angriper nerveceller i ulike deler av sentralnervesystemet med mange ulike nevrologiske symptomer og ulike grader av funksjonssvikt (3). Forekomsten varierer med geografi og etnisitet, og er høyest i den kaukasiske befolkningen i tempererte regioner. I Norge er det over 10 000 personer som har MS, og hvert år får omtrent 500 personer diagnosen MS (4). Gjennomsnittlig alder ved diagnosetidspunkt er omkring 30 år, og det er flere kvinner enn menn som får sykdommen (5).

De fleste med MS (80-90 %) har relapserende-remitterende MS (RRMS), det vil si perioder med relativt akutte forverringsepisoder som går helt eller delvis tilbake. Etter hvert, ofte etter 15-20 år, vil omtrent halvparten få en gradvis forverring med økende funksjonstap uten klart definerte angrep, omtalt som sekundær progressiv MS (SPMS). Om lag 10-20 % av MS-pasientene har primær, kronisk progressiv sykdom (PPMS) hvor symptomene utvikles langsomt med gradvis økende plager, uten å ha symptomfrie perioder (4).

Behandling av relapserende-remitterende multiple sklerose (RRMS)

Det finnes i dag ingen kurativ behandling for MS. Sykdommens forløp hos den enkelte pasient er viktig for valg av behandling. Behandling av MS skiller hovedsakelig mellom immunmodulerende behandling og symptomatisk behandling. Det er bare pasienter med aktiv MS som kan nytte av immunmodulerende behandling (3). Innenfor gruppen av immunmodulerende behandling er medikamentell behandling skilt på anfallsbehandling og forebyggende immunmodulerende behandling (3). Forebyggende immunmodulerende behandling skal vurderes hos alle pasienter med sykdomsaktivitet, og valg av medikamentell behandling vil være avhengig av hyppigheten på angrepene hos pasienten og alvorligheten av sykdommen. Sykehusinnkjøp HF fremforhandler felles innkjøpsavtale for MS-legemidler. De administrerende direktørene i helseregionene har vedtatt å benytte LIS-MS spesialistgruppens anbefalinger som instruks i egne helseforetak. Instruksen betyr at rimeligste alternativ skal velges blant de ulike behandlingsalternativene.

Alternativer innfor medikamentell forebyggende immunmodulerende behandlinger er: interferon beta, glatirameracetat, alemtuzumab, dimetylfumarat, cladribin, teriflunomid og ozanimod. Virkestoffet rituksimab kan også brukes til behandling av RRMS, utenfor den godkjente indikasjonen for virkestoffet (6). Fingolimod og natalizumab er tidligere tatt i bruk i Norge, men i desember 2019 besluttet Beslutningsforum for nye metoder at med daværende pris var fingolimod og natalizumab ikke kostnadseffektive og behandling med natalizumab og fingolimod begrenses til pasienter som allerede behandles med disse legemidlene, og skal ikke tilbys til nye pasienter (6).

Behandling med ofatumumab

Ofatumumab er et fullhumanisert monoklonalt antistoff mot CD-20 reseptoren som sitter på B-celler. Behandlingen er rettet mot CD-20-molekylet som uttrykkes på celler i B-cellelinjen fra pre-B-cellen til det tidlige plasmablaststadiet. Graden og varigheten av påvirkningen på B-celler er avhengig av dose, behandlingsintervall og behandlingsvarighet (7). Ofatumumab er ny formulering og ny indikasjon for et eksisterende virkestoff. Metoden er tidligere godkjent for behandling av kronisk lymfatisk leukemi.

EU-kommisjonen har nylig (30.03.2021) godkjent ofatumumab (Kesimpta®) for behandling av voksne pasienter med RRMS (8). Ofatumumab er enda ikke markedsført i Norge.

Den anbefalte dosen er 20 mg ofatumumab administrert ved subkutan injeksjon med innledende dosering i uke 0, 1 og 2, etterfulgt av månedlige dose som starter i uke 4 (8). Den første gangen skal pasienten få opplæring og veiledning av en lege eller sykepleie på sykehus. Deretter kan pasienten selv sette injeksjonen hjemme.

Klinisk effekt og sikkerhet av ofatumumab ble vurdert i to fase tre randomiserte kontrollerte kliniske studier (9). Resultater fra disse studiene viste at behandling med ofatumumab ga færre tilbakefall og bremset progresjonen av sykdommen i forhold til teriflunomid (9).

Rituksimab og okrelizumab er de andre anti B-cellepreparatene som kan brukes for å behandle MS. Rituksimab er et anti-CD20-antistoff som har blitt benyttet i behandlingen av MS uten at det foreligger markedsført indikasjon (off-label bruk). Det foreligger ikke MT for denne indikasjonen i Europa eller USA. Rituksimab har flere godkjente indikasjoner innenfor behandling av non-Hodgkins lymfom, kronisk lymfatisk leukemi, revmatoid artritt, granulomatose med polyangitt og mikroskopisk polyangitt. Det er flere hundre pasienter som bruker rituksimab til behandling MS (RRMS og PPMS) i Norge (6;10). Både rituksimab og okrelizumab og administreres som intravenøs infusjon.

Okrelizumab er et andre generasjons humanisert monoklonalt antistoff er rettet mot CD20-antistof på overflaten av B-celler. Anbefalt dose er 600 mg administrert som intravenøs infusjon hver sjette måned (11). Det er ikke dokumentert at metoden har en nytte som tilsier at dette preparatet kan ha en vesentlig høyere pris enn tilsvarende

behandlingsalternativer til bruk ved behandling av RRMS (6). På bakgrunn av den fullstendige metodevurderingen (1) besluttet Beslutningsforum for nye metoder at med daværende pris er okrelizumab ikke kostnadseffektivt til pasienter med RRMS (6).

Mål og problemstilling

Folkehelseinstituttet har på oppdrag fra Bestillerforum for nye metoder utarbeidet en forenklet metodevurdering hvor den helseøkonomiske modellen i den fullstendige metodevurderingen om sykdomsmodifiserende legemidler til behandling av RRMS-pasienter (1) ble oppdatert med data for ofatumumab til behandling av voksne pasienter med RRMS. Den forenklete metodevurderingen er ment å inngå som beslutningsstøtte for de regionale helseforetakene i Beslutningsforum for nye metoder.

Metode

Generelt

Metodevurderinger brukes som grunnlag for beslutning om bruk, innføring eller utfasing av metoder. Tiltak i norsk helsetjeneste skal vurderes ut fra tre prioriteringskriterier – nyttekriteriet, ressurskriteriet og alvorlighetskriteriet (12). Ressursbruken inkluderer gjennomsnittlig legemiddelkostnad og øvrig ressursbruk i helsetjenesten, sammenliknet med annen behandling. Nyttens måles ved hvor mange gode leveår behandlingen i gjennomsnitt gir for pasienter i den aktuelle pasientgruppen sammenliknet med annen behandling. Kvalitetsjusterte leveår (QALY) skal i tråd med dagens praksis brukes som et uttrykk for gode leveår. Alvorlighet måles etter hvor mange gode leveår pasientene i gjennomsnitt taper hvis de ikke får behandling med det aktuelle legemidlet. Prioriteringskriteriene skal vurderes samlet og veies mot hverandre (12). Dermed er det behov for å beregne og vurdere ressursbruk i forhold til nytte, og belyse sykdommens alvorlighetsgrad. Dette gjøres i en helseøkonomisk analyse.

En helseøkonomisk evaluering er en sammenlignende analyse av behandlingsstrategier eller intervensjoner hvor man vurderer både kostnader og konsekvenser av helsetiltak. Det overordnede målet med helseøkonomisk evaluering er mest helse av de ressursene vi har tilgjengelig. Dette gjøres som regel ved bruk av en helseøkonomisk modell. En modellbasert helseøkonomisk analyse er spesielt relevant når et helsetiltak er mer effektivt og samtidig mer kostbart sammenliknet med de andre relevante intervensjoner, eller dagens praksis. Analysen som beregner forventede kostnader per enhet av helsegevinst, kaller vi for en kostnadseffektivitetsanalyse. Resultater av en kostnadseffektivitetsanalyse uttrykkes ofte som merkostnad per ekstra helseeffekt eller ICER (incremental cost-effectiveness ratio):

$$ICER = \frac{Cost_{intervention} - Cost_{comparator}}{Effect_{intervention} - Effect_{comparator}} = \frac{\Delta C}{\Delta E}$$

Ifølge Prioriteringsmeldingen (12) skal brøken sammenlignes med alternativkostnaden, som viser om vi kunne fått mer nytte av å bruke knappe offentlige ressurser på et annet formål i stedet.

Imidlertid i de tilfeller der det gjennom dokumentasjon er sannsynliggjort at effekt og bivirkningsprofil er tilnærmet lik for intervensjon og sammenligning kan det gjennomføres en forenklet vurdering av økonomiske konsekvenser (13).

Metode

MS-spesialistgruppen til Sykehusinnkjøp HF har vurdert at ofatumumab, for hovedparten av pasientene, er «faglig likeverdig» til behandling av RRMS pasienter som de øvrige anti-CD20 antistoffene, okrelizumab og rituksimab, når det gjelder effekt og bivirkninger (14). På bakgrunn av denne vurdering har Folkehelseinstituttet, på oppdrag fra Bestillerforum for nye metoder (15), utarbeidet en forenklet vurdering hvor den helseøkonomiske modellen i den fullstendige metodevurderingen av RRMS-legemidler (1) ble oppdatert. Vurdering av prioriteringskriteriene for ofatumumab kan dermed ta utgangspunkt i analysen som ble gjort for okrelizumab. Resultater av denne forenklete vurderingen skal brukes som grunnlag i prisforhandlinger med den relevante leverandøren av ofatumumab.

Resultater fra Folkehelseinstituttets «Fullstendig metodevurdering av sykdomsmodifiserende behandling for relapserende-remitterende multippel sklerose» (1) viste at rituksimab er det klart mest kostnadseffektive behandlingsalternativet blant alle RRMS-preparatene. Samtidig på bakgrunn av den fullstendige metodevurderingen besluttet Beslutningsforum for nye metoder at med daværende tilbudspris var okrelizumab ikke kostnadseffektivt og det skal ikke innføres til behandling av RRMS pasienter (6).

I denne forenklete metodevurderingen har vi utført flere sensitivitetsanalyser der kostnad per vunnet QALY (ICER) ved ulike prisnivåer til okrelizumab ble vurdert i forhold til rituksimab, det mest kostnadseffektive behandlingsalternativet. Imidlertid viste resultater fra våre helseøkonomiske analyser at det er behov for relativt store prisreduksjoner for at okrelizumab skal være kostnadseffektivt i forhold til rituksimab. Alemtuzumab og kladribin brukes også for behandling av høyaktiv MS. Alemtuzumab er ikke inkludert i denne metodevurderingen da fagmiljøet i Norge har vurdert alemtuzumab som lite aktuell for det store flertall av RRMS-pasientene på grunn av bivirkninger av medikamentet (16). Derfor har vi også vurdert kostnadseffektiviteten av okrelizumab i forhold til kladribin. Analysene mot kladribin er present både for pasients kroppsvekt på 60 til 70 kg og på 70 til 80 kg. Det skal imidlertid tas hensyn til at MS-spesialistgruppen ikke vurderte ofatumumab «faglig likeverdig» med kladribin (14). Resultater fra disse sensitivitetsanalyser skal belyse hvilke årskostnader som må ligge til grunn for at okrelizumab og dermed ofatumumab kan vurderes kostnadseffektive i forhold til de relevante komparatorene.

Den helseøkonomiske beslutningsmodellen brukt i denne forenklete vurderingen er fullstendig beskrevet i våre tidligere publikasjoner (1;5). Med mindre annet er spesifisert er alle strukturelle forutsetninger og inputdata samme som beskrevet tidligere.

Legemiddelprisen på rituksimab og kladribin er basert på LIS-AUP mottatt fra Sykehusinnkjøp HF 03.11.2020 (14). Prosentvis rabatt på okrelizumab ble beregnet basert på apotekenes maksimale utsalgspris (AUP) unntatt merverdiavgift (mva.) (11). Pakningspriser og årlige årskostnader knyttet til de aktuelle behandlingsalternativene er presentert i tabell 1.

De fleste MS-legemidler administreres hvert år og vil ha samme legemiddelkostnad, unntak cladribin. Cladribin gis som to behandlingskurer over to år (hver behandlingkur består av to behandlingsuker) (17). Noen pasienter trenger re-behandling etter år to. Basert på innspill fra fageksperter har vi antatt at 12,5 % trenger re-behandling i år tre og fire. Etter år fire ble det antatt at 10 % av pasientene trenger re-behandling (1).

Tabell 1. Legemiddelkostnader ved behandling av en pasient i ett år

Legemiddel	Dose	Antall per pakke	AUP/LIS-AUP inkl. mva. per pakke	AUP/LIS-AUP ekskl. mva. per pakke	Årlige legemiddelkostnader per pasient, ekskl. mva. (NOK)
Legemiddel som skal vurderes*					
Okrelizumab	600 mg per 6 mnd.	1 hetteglass 300mg/10ml	72 431,80**	57 945,44	231 782
Legemidlene brukt som komparator i analysene***					
Rituksimab	500 mg per 6 mnd. (1 000 mg ved første infusjon)	500 mg/50 ml	████████	████████	████████ (år 1) ████████ (år 2)
Kladribin****	3,5 mg/kg kroppsvekt	1 styk 6 styk	████████ ████████	████████ ████████	████████ (år 1,2) ████████ (år 3,4) ████████ (etter år 4) (for en pasient på 75kg)

* Kostnadseffektiviteten av ofatumumab skal vurderes på bakgrunn av kostnadseffektivitetsanalysen av okrelizumab

**Kilde: legemiddelsok.no (11)

*** Beregningen er basert på priser som vi har mottatt fra Sykehusinnkjøp HF (03.11.2020).

****60 til 70 kg: 60 mg per behandlingsuke (6 tabletter); 70 til 80 kg: 70 mg per behandlingsuke (7 tabletter)

Administrasjonskostnader

Den store forskjellen mellom ofatumumab og de andre anti B-cellepreparatene, rituksimab og okrelizumab, er at ofatumumab administreres subkutan mens de to andre preparatene administreres ved intravenøs infusjon. Dette medfører at administrasjonskostnadene for okrelizumab er ganske mye høyere enn administrasjonskostnadene for ofatumumab.

Vi har derfor gjennomført ekstra analyser der administrasjonskostnader ved subkutan injeksjon ble brukt i modellen. Vi har inkludert kun kostnaden til den første opplæringen og veiledningen hos en sykepleier på sykehus (1). Deretter antas pasienten selv sette injeksjonen hjemme.

Alvorlighet og helsetap

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

Sykdommens alvorlighetsgrad (absolutt prognosetap) beregnes basert på gjennomsnittlig antall gjenstående gode leveår for pasientgruppen med dagens standardbehandling (13). Estimatet kan variere marginalt avhengig av hvilken behandling som anses som dagens behandling. Folkehelseinstituttet henviser til alvorlighetsberegning som ble gjort for 30-åring RRMS-pasient i den fullstendige metodevurderingen (1) hvor absolutt prognosetap (APT) ble beregnet til ca. 32 gode leveår.

Resultater

Folkehelseinstituttet har gjort flere analyser for å vise kostnader per QALY ved ulike prisnivåer til de relevante medikamentene. Resultatene er presentert nedenfor.

Okrelizumab sammenlignet med rituksimab

Kostnader per vunnet QALY ved ulike prisnivåer (AUP, ekskl. mva.) for okrelizumab sammenlignet med rituksimab (LIS-AUP, ekskl. mva.) er presentert i tabell 2 og figur 1.

Tabell 2. Kostnader per vunnet QALY ved ulike prisnivåer*, okrelizumab vs. rituksimab

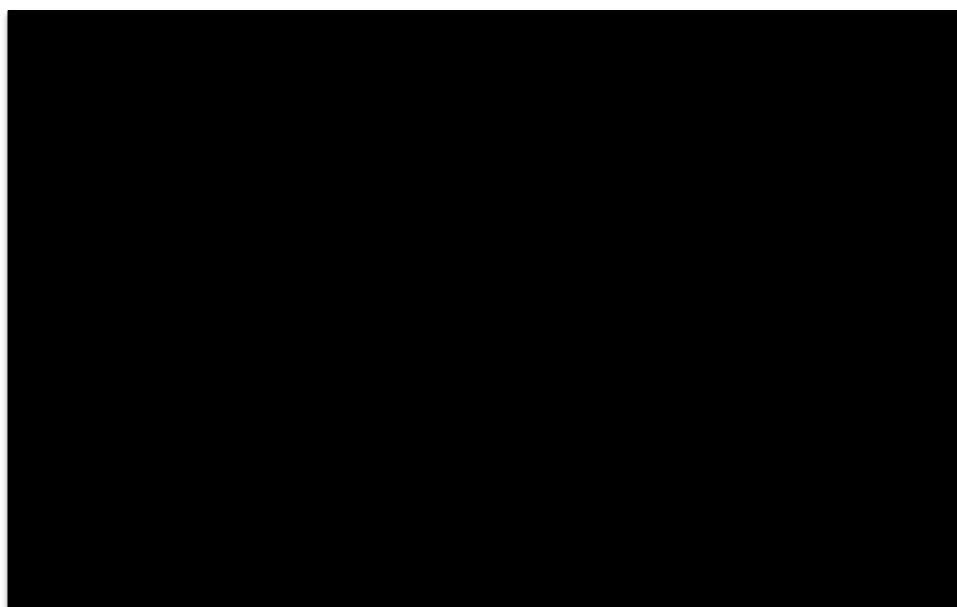
Prosent reduksjon	Strategi	Kostnader (NOK)	Inkrementelle kostnader (NOK)	Effekt (QALYs)	Inkrementell effekt (QALYs)	ICER (NOK/QALY)
100 %	Rituksimab	██████		8,137		
	Okrelizumab	██████	██████	8,287	0,150	██████
90 %	Rituksimab	██████		8,137		
	Okrelizumab	██████	██████	8,287	0,150	██████
80 %	Rituksimab	██████		8,137		
	Okrelizumab	██████	██████	8,287	0,150	██████
70 %	Rituksimab	██████		8,137		
	Okrelizumab	██████	██████	8,287	0,150	██████
60 %	Rituksimab	██████		8,137		
	Okrelizumab	██████	██████	8,287	0,150	██████
50 %	Rituksimab	██████		8,137		
	Okrelizumab	██████	██████	8,287	0,150	██████
40 %	Rituksimab	██████		8,137		

	Okrelizumab	██████	██████	8,287		██████
30 %	Rituksimab	██████		8,137		
	Okrelizumab	██████	██████	8,287	0,150	██████
20 %	Rituksimab	██████		8,137		
	Okrelizumab	██████	██████	8,287	0,150	██████
10 %	Rituksimab	██████		8,137		
	Okrelizumab	██████	██████	8,287	0,150	██████
0 %	Rituksimab	██████		8,137		
	Okrelizumab	██████	██████	8,287	0,150	██████

*AUP ekskl. mva.

Resultatene viser at en prisreduksjon på ca. ██████ medfører at okrelizumab er den dominante strategien (lavere kostnader og høyere helsegevinst).

I tillegg belyser resultater fra terskelanalysen at en reduksjon på ██████ i legemiddelkostnader for okrelizumab, dvs. en årskostnad på NOK ██████ (ekskl. mva.), resulterer i en kostnadseffektivitetsbrøk (ICER) på NOK ██████ per vunnet QALY sammenlignet med rituksimab (gjeldende anbudspris) (figur 1).



Figur 1. Kostnad per vunnet QALY (ICER) ved forskjellige årskostnader, okrelizumab vs. rituksimab (gjeldende anbudspris)

Resultatene tyder på at med en pakningspris på NOK ██████ (inkl. mva.) koster okrelizumab NOK ██████ per vunnet QALY sammenlignet med rituksimab (tabell 3).

Tabell 3. Pakningspriser for okrelizumab som gir en kostnadseffektivitetsbrøk på [REDACTED] NOK/vunnet QALY sammenlignet med rituksimab

Legemiddel	AUP inkl. mva. (NOK)	AUP ekskl. mva. (NOK)
Okrelizumab	[REDACTED]	[REDACTED]

Okrelizumab sammenlignet med kladribin

Kostnader per vunnet QALY ved ulike prisnivåer (AUP, ekskl. mva.) for okrelizumab sammenlignet med kladribin (LIS-AUP, ekskl. mva.) er presentert i tabell 4 og figur 2. Kostnader for behandling med kladribin er beregnet for en pasient med gjennomsnittlig vekt på 75 kg.

Tabell 4. Kostnader per vunnet QALY ved ulike prisnivåer*, okrelizumab vs. kladribin**

Prosent reduksjon	Strategi	Kostnader (NOK)	Inkrementelle kostnader (NOK)	Effekt (QALYs)	Inkrementell effekt (QALYs)	ICER (NOK/QALY)
100 %	Kladribin	[REDACTED]		7,915		
	Okrelizumab	[REDACTED]	[REDACTED]	8,287	0,372	[REDACTED]
90 %	Kladribin	[REDACTED]		7,915		
	Okrelizumab	[REDACTED]	[REDACTED]	8,287	0,372	[REDACTED]
80 %	Kladribin	[REDACTED]		7,915		
	Okrelizumab	[REDACTED]	[REDACTED]	8,287	0,372	[REDACTED]
70 %	Kladribin	[REDACTED]		7,915		
	Okrelizumab	[REDACTED]	[REDACTED]	8,287	0,372	[REDACTED]
60 %	Kladribin	[REDACTED]		7,915		
	Okrelizumab	[REDACTED]	[REDACTED]	8,287	0,372	[REDACTED]
50 %	Kladribin	[REDACTED]		7,915		
	Okrelizumab	[REDACTED]	[REDACTED]	8,287	0,372	[REDACTED]
40 %	Kladribin	[REDACTED]		7,915		

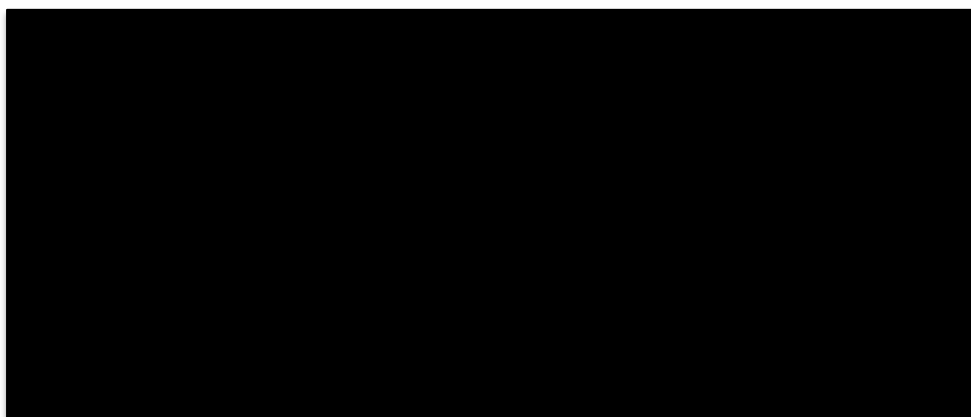
	Okrelizumab	██████	██████	8,287	0,372	██████
30 %	Kladribin	██████		7,915		
	Okrelizumab	██████	██████	8,287	0,372	██████
20 %	Kladribin	██████		7,915		
	Okrelizumab	██████	██████	8,287	0,372	██████
10 %	Kladribin	██████		7,915		
	Okrelizumab	██████	██████	8,287	0,372	██████
0 %	Kladribin	██████		7,915		
	Okrelizumab	██████	██████	8,287	0,372	██████

*AUP ekskl. mva.

**Analysene er beregnet for en pasient med gjennomsnittlig vekt på 75 kg.

Resultatene viser at en prisreduksjon på ca. ██████ medfører at okrelizumab er den dominante strategien (lavere kostnader og høyere helsegevinst).

I tillegg belyser resultater fra terskelanalysen at en reduksjon på ██████ i legemiddelkostnader for okrelizumab, dvs. en årskostnad på NOK ██████ (ekskl. mva.), resulterer i en kostnadseffektivitetsbrøk (ICER) på NOK ██████ per vunnet QALY sammenlignet med kladribin (gjeldende anbudspris) (figur 2).



Figur 2. Kostnad per vunnet QALY (ICER) ved forskjellige årskostnader, okrelizumab vs. kladribin (gjeldende anbudspris)

Resultatene tyder på at med en pakningspris på NOK ██████ (inkl. mva.) koster okrelizumab NOK ██████ per vunnet QALY sammenlignet med kladribin (tabell 5).

Tabell 5. Pakningspriser for okrelizumab som gir en kostnadseffektivitetsbrøk på [REDACTED] NOK/vunnet QALY sammenlignet med kladribin*

Legemiddel	AUP inkl. mva. (NOK)	AUP ekskl. mva. (NOK)
Okrelizumab	[REDACTED]	[REDACTED]

*Analysen er beregnet for en pasient med gjennomsnittlig vekt på 75 kg.

Okrelizumab sammenlignet med kladribin (gjennomsnittlig vekt på 65 kg)

I denne rapporten har vi beregnet kostnadene knyttet til behandling med kladribin for en pasient på 75 kg (innenfor et vektområde 75 til 80 kg). Imidlertid i den fullstendige metodevurderingen ferdigstilt i 2019 (1) ble kostnadene beregnet for en pasient på 65 kg (innenfor et vektområde 60 til 70 kg). Derfor har vi testet hvor følsomme resultatene er for å beregne kostnaden for en pasient på 65 kg. Resultatene viste at endringen kan ha en liten innvirkning på resultater.

En reduksjon på [REDACTED] i legemiddelkostnader for okrelizumab, dvs. en årskostnad på NOK [REDACTED] (ekskl. mva.), resulterer i en kostnadseffektivitetsbrøk (ICER) på NOK [REDACTED] per vunnet QALY sammenlignet med kladribin, for en pasient på 65 kg. Dette tilsvarer en pakningspris på NOK [REDACTED] (inkl. mva.) for okrelizumab.

Vurdering av kostnadseffektivitet av ofatumumab på bakgrunn av kostnadseffektivitetsanalysen av okrelizumab

Ofatumumab sammenlignet med rituksimab

Ofatumumab er enda ikke godkjent i Norge. Gitt same nytte og gjennomsnittlig legemiddelkostnad (maksimalpris) per år som okrelizumab, er kostnader per vunnet QALY ved ulike prisnivåer (AUP, ekskl. mva.) for ofatumumab sammenlignet med gjeldende anbudspris (LIS-AUP, ekskl. mva.) for rituksimab presentert i tabell 6 og figur 3. Analysene er utført basert på administrasjonskostnader for subkutan injeksjon.

Tabell 6. Kostnader per vunnet QALY ved ulike prisnivåer*, ofatumumab vs. rituksimab**

Prosent reduksjon	Strategi	Kostnader (NOK)	Inkrementelle kostnader (NOK)	Effekt (QALYs)	Inkrementell effekt (QALYs)	ICER (NOK/QALY)
100 %	Rituksimab	[REDACTED]		8,137		
	Ofatumumab	[REDACTED]	[REDACTED]	8,287	0,150	[REDACTED]
90 %	Rituksimab	[REDACTED]		8,137		

	Ofatumumab	██████	██████	8,287	0,150	██████
80 %	Rituksimab	██████		8,137		
	Ofatumumab	██████	██████	8,287	0,150	██████
70 %	Rituksimab	██████		8,137		
	Ofatumumab	██████	██████	8,287	0,150	██████
60 %	Rituksimab	██████		8,137		
	Ofatumumab	██████	██████	8,287	0,150	██████
50 %	Rituksimab	██████		8,137		
	Ofatumumab	██████	██████	8,287	0,150	██████
40 %	Rituksimab	██████		8,137		
	Okrelizumab	██████	██████	8,287		██████
30 %	Rituksimab	██████		8,137		
	Ofatumumab	██████	██████	8,287	0,150	██████
20 %	Rituksimab	██████		8,137		
	Ofatumumab	██████	██████	8,287	0,150	██████
10 %	Rituksimab	██████		8,137		
	Ofatumumab	██████	██████	8,287	0,150	██████
0 %	Rituksimab	██████		8,137		
	Ofatumumab	██████	██████	8,287	0,150	██████

*AUP ekskl. mva.

** Gitt samme nytte og gjennomsnittlig årlig legemiddelkostnad som okrelizumab. Analysene er utført basert på administrasjonskostnader for subkutan injeksjon.

Resultatene viser at en prisreduksjon på ca. ██████ medfører at ofatumumab er den dominante strategien (lavere kostnader og høyere helsegevinst).

Gitt samme nytte og gjennomsnittlig årlig legemiddelkostnad (AUP) som okrelizumab, belyser resultater fra terskelanalysen at en reduksjon på ██████ i legemiddelkostnader for ofatumumab, dvs. en gjennomsnittlig årskostnad på NOK ██████ (ekskl. mva.), resulterer i en kostnadseffektivitetsbrøk (ICER) på NOK ██████ NOK per vunnet QALY sammenlignet med rituksimab (gjeldende anbudspris) (figur 3).



Figur 3. Kostnad per vunnet QALY (ICER) ved forskjellige årskostnader, ofatumumab vs. rituksimab (gjeldende anbudspris)

Kostnadseffektivitet (ofatumumab vs. rituksimab)

Folkehelseinstituttet har mottatt et pristilbud fra leverandøren av ofatumumab via Sykehusinnkjøp HF 11.03.2021. Leverandøren har gitt et pristilbud på NOK [redacted] (LIS-AUP, inkl. mva.) per 20 mg ofatumumab.

Folkehelseinstituttet har utført en ny kostnad-per-QALY beregning basert på den nye prisen. Beregningen er basert på alle andre forhold og forutsetninger tidligere beskrevet i Metode-kapittelet, bortsett fra pris på intervensjon. Administrasjonskostnader er også beregnet for subkutan injeksjon. Resultater fra analysen er presentert i tabell 7. Merkostnad for ofatumumab (med dagens pristilbud) sammenlignet med rituksimab er estimert å være på ca. NOK [redacted] per vunnet QALY, gitt samme nytte som okrelizumab.

Tabell 7. Kostnader per vunnet QALY*, diskonterte tall (dagens pristilbud)**

Legemiddel	Kostnader (NOK)	QALYs	Merkostnad (NOK)	Vunne QALY	Merkostnad per Vunnet QALY (ICER, NOK/QALY)
Rituksimab	[redacted]	8,137			
Ofatumumab	[redacted]	8,287	[redacted]	0,150	[redacted]

* Gitt samme nytte som okrelizumab. Resultatene er avrundet.

** Kilde: Sykehusinnkjøp HF

Ofatumumab sammenlignet med kladribin

Ofatumumab er enda ikke godkjent i Norge. Gitt same nytte og gjennomsnittlig legemiddelkostnad (maksimalpris) per år som okrelizumab, er kostnader per vunnet QALY ved ulike prisnivåer (AUP, ekskl. mva.) for ofatumumab sammenlignet med gjeldende anbudspris (LIS-AUP, ekskl. mva.) for kladribin presentert i tabell 8 og figur 4. Analysene er utført basert på administrasjonskostnader for subkutan injeksjon og kostnader for behandling med kladribin for en pasient på 75 kg.

Tabell 8. Kostnader per vunnet QALY ved ulike prisnivåer*, ofatumumab vs. kladribin**

Prosent reduksjon	Strategi	Kostnader (NOK)	Inkrementelle kostnader (NOK)	Effekt (QALYs)	Inkrementell effekt (QALYs)	ICER (NOK/QALY)
100 %	Kladribin	████████		7,915		
	Ofatumumab	████████	████████	8,287	0,372	████████
90 %	Kladribin	████████		7,915		
	Ofatumumab	████████	████████	8,287	0,372	████████
80 %	Kladribin	████████		7,915		
	Ofatumumab	████████	████████	8,287	0,372	████████
70 %	Kladribin	████████		7,915		
	Ofatumumab	████████	████████	8,287	0,372	████████
60 %	Kladribin	████████		7,915		
	Ofatumumab	████████	████████	8,287	0,372	████████
50 %	Kladribin	████████		7,915		
	Ofatumumab	████████	████████	8,287	0,372	████████
40 %	Kladribin	████████		7,915		
	Ofatumumab	████████	████████	8,287	0,372	████████
30 %	Kladribin	████████		7,915		
	Ofatumumab	████████	████████	8,287	0,372	████████
20 %	Kladribin	████████		7,915		
	Ofatumumab	████████	████████	8,287	0,372	████████
10 %	Kladribin	████████		7,915		

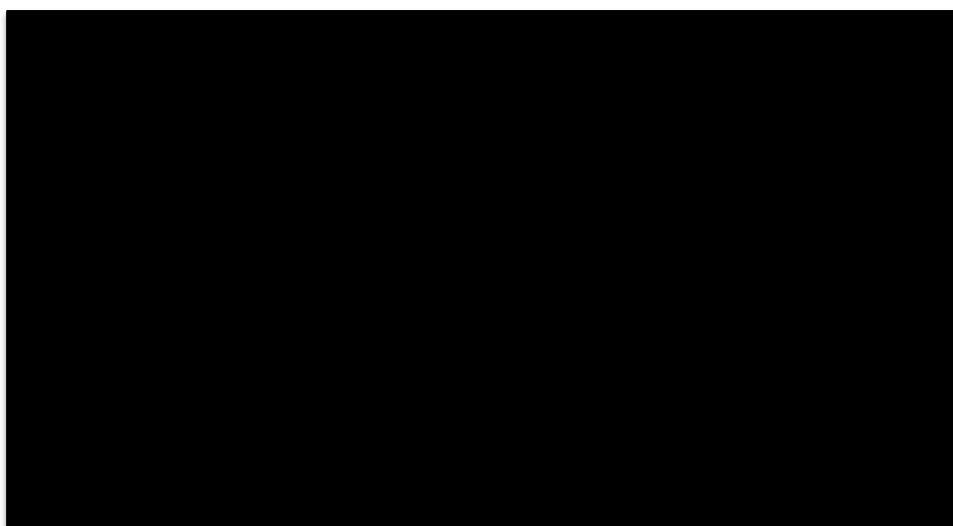
	Ofatumumab	██████	██████	8,287	0,372	██████
0 %	Kladribin	██████		7,915		██████
	Ofatumumab	██████	██████	8,287	0,372	██████

*AUP ekskl. mva.

** Gitt samme nytte og gjennomsnittlig årlig legemiddelkostnad som okrelizumab. Analysene er utført basert på administrasjonskostnader for subkutan injeksjon.

Resultatene viser at en prisreduksjon på ca. ██████ medfører at ofatumumab er den dominante strategien (lavere kostnader og høyere helsegevinst).

Gitt samme nytte og gjennomsnittlig årlig legemiddelkostnad (AUP) som okrelizumab, belyser resultater fra terskelanalysen at en reduksjon på ██████ i legemiddelkostnader for ofatumumab, dvs. en gjennomsnittlig årskostnad på NOK ██████ (ekskl. mva.), resulterer i en kostnadseffektivitetsbrøk (ICER) på NOK ██████ per vunnet QALY sammenlignet med kladribin (gjeldende anbudspris), (figur 4).



Figur 4. Kostnad per vunnet QALY (ICER) ved forskjellige årskostnader, ofatumumab vs. kladribin (gjeldende anbudspris)

Kostnadseffektivitet (ofatumumab vs. kladribin)

Leverandøren av ofatumumab har gitt et pristilbud på NOK ██████ (LIS-AUP, inkl. mva.) per 20 mg ofatumumab (Sykehusinnkjøp HF, 11.03.2021). Folkehelseinstituttet har utført en ny kostnad-per-QALY beregning basert på den nye prisen. Beregningen er basert på at alle andre forhold og forutsetninger tidligere beskrevet i Metode-kapitlet, bortsett fra pris på intervensjon. Administrasjonskostnader er også beregnet for subkutan injeksjon. Resultatene tydet på at behandling med ofatumumab, gitt samme nytte som okrelizumab, ga flere helseeffekt (QALY) og samtidig er mindre kostbar enn kladribin. Altså er behandling med ofatumumab (dagens tilbudspris) en dominant strategi sammenlignet med kladribin (tabell 9).

Tabell 9. Kostnader per vunnet QALY*, diskonterte tall (dagens pristilbud)**

Legemid- del	Kostnader (NOK)	QALYs	Merkostnad (NOK)	Vunne QALY	Merkostnad per Vunnet QALY (ICER, NOK/QALY)
Kladribin	██████	7,915			
Ofatu- mumab	██████	8,287	██████	0,372	Dominant (██████)

* Gitt samme nytte som okrelizumab

** Kilde: Sykehusinnkjøp HF

Diskusjon

I tillegg til ofatumumab er rituksimab og okrelizumab de andre anti B-cellepreparatene som kan brukes for å behandle MS. Ofatumumab er et fullstendig humant anti-CD20 - antistoff. Derfor kan man forvente at behandling med ofatumumab gir mindre immunreaksjoner mot selve medikamentet. Både rituksimab og okrelizumab administreres som intravenøs infusjon mens ofatumumab administreres som subkutan injeksjon. Hvorvidt okrelizumab og ofatumumab kan vurderes å være kostnadseffektive avhenger av valg av komparator og antatt terskelverdi for kostnadseffektivitet.

I tråd med konklusjonen fra vår fullstendige metodevurdering av MS-legemidler (1) viste resultatet fra denne forenklete metodevurderingen at rituksimab er det klart mest kostnadseffektive behandlingsalternativet blant anti-CD-20 medikamenter, basert på gjeldende anbudspriser.

Okrelizumab (maksimalpris) er både dyrere og mer effektivt enn rituksimab og kladribin (gjeldende anbudspriser). Resultater fra våre analyser tyder på at:

- med en pakningspris på NOK [REDACTED] (inkl. mva.), tilsvarer [REDACTED] reduksjon i legemiddelkostnader, koster okrelizumab NOK [REDACTED] per vunnet QALY sammenlignet med rituksimab.
- med en pakningspris på NOK [REDACTED] (inkl. mva.), tilsvarer [REDACTED] reduksjon i legemiddelkostnader, koster okrelizumab NOK [REDACTED] per vunnet QALY sammenlignet med kladribin.

Ofatumumab er enda ikke markedsført i Norge. Gitt same gjennomsnittlig årlig legemiddelkostnad (maksimalpris) som okrelizumab, gir ofatumumab trolig mer helsegevinst og er mer kostbar sammenlignet med rituksimab og kladribin. Resultatene viste at:

- med en reduksjon i legemiddelkostnader på [REDACTED] koster ofatumumab NOK [REDACTED] per vunnet QALY sammenlignet med rituksimab, gitt samme nytte som okrelizumab. Et pristilbud på NOK [REDACTED] (LIS-AUP, inkl. mva.) per 20 mg ofatumumab gir en merkostnad på NOK [REDACTED] per vunnet QALY sammenlignet med rituksimab.
- med en reduksjon i legemiddelkostnader på [REDACTED] koster ofatumumab NOK [REDACTED] per vunnet QALY sammenlignet med kladribin, gitt samme nytte som okrelizumab. Et pristilbud på NOK [REDACTED] (LIS-AUP, inkl. mva.) per 20 mg ofatumumab gir mer helsegevinst og er samtidig mindre kostbar enn kladribin (dominant strategi), gitt samme nytte som okrelizumab. Det skal imidlertid tas

hensyn til at MS-spesialistgruppen ikke vurderte ofatumumab «faglig likeverdige» med cladribin.

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

Alle analysene i denne rapporten er utført basert på den helseøkonomiske modellen i den fullstendige metodevurderingen på RRMS (1). Modellens struktur, inputsdataene og alle forutsetninger, samt begrensninger knyttet til analysen er beskrevet i våre tidligere publikasjoner (1;5). Her diskuterte vi noen av de begrensninger som kunne påvirke resultatene.

Det mangler foreløpig dokumentasjon på langtidseffekt og sikkerhet av de nyere MS-legemidlene. Dette betyr at videre forskning kan påvirke resultater av våre helseøkonomiske analyser.

Det er usikkerhet med hensyn til hvor stor prosentandel av pasientene som behandles med cladribin som trenger tilleggsbehandling i senere år, dvs. etter år to. I henhold til preparatomtale gis cladribin som to behandlingskurer over to år (17). Basert på innspill fra fagekspertene har vi antatt at 12,5 % trenger re-behandling i år tre og fire. Etter år fire ble det antatt at 10 % av pasientene trenger re-behandling. I tillegg utførte vi sensitivitetsanalyser hvor det ble antatt 15 % re-behandling etter år fire. Resultatene viste at endringen i re-behandlingsfrekvens utover år fire ville trolig ikke endre konklusjoner på kostnadseffektivitet (18).

Kostnader knyttet til legemiddeladministrasjon er beregnet basert på en mikrokostnadsanalyse. Selv om en slik analyse kunne gi en bedre oversikt over faktiske kostnader, ble kostnadene beregnet basert på administrasjonskostnader for RA-legemidler. Vi antok at antagelsene bak beregningen av kostnadene for RA-legemidler også kan anvendes for å beregne administrasjonskostnader for MS-legemidler. For ofatumumab inkluderte vi kun administrasjonskostnader ved første injeksjon (inkludert opplæring) på sykehus.

Vi har ekskludert uønskede hendelser i analysene våre, noe som kunne påvirke både kostnader og den estimerte nytten ved ulike behandlingstilvalg. Alle inkluderte behandlingstilvalgene vil sannsynligvis ha noen, men antageligvis forskjellige bivirkninger. Ekskludering av bivirkninger eller potensielle uønskete hendelser kan bli sett på som en forenkling som kreves for å utvikle en beslutningsmodell. En helseøkonomisk modell må være så enkel som mulig, samtidig som den skal fange de viktigste konsekvensene ved bruk av de ulike intervensjonene (19). Siden de fleste alvorlige bivirkningene av MS-legemidler er svært sjeldne (har lav forekomst), vil de ofte ha liten innvirkning på de estimerte forventede kostnadene og nytte ved bruk av de ulike behandlingstilvalgene. Dette er også vist i de sensitivitetsanalysene som er present i vår tidlige publikasjon (5).

I denne forenklete metodevurderingen av ofatumumab tok vi utgangspunkt i analysen som ble gjort for okrelizumab. Selv om legemiddelene ikke nødvendigvis har identisk effekt og bivirkningsprofil er de vurdert av LIS MS-spesialistgruppe som «faglig likeverdige» (14). En fullstendig vurdering av ofatumumab sammenlignet med de relevante behandlingsalternativene kan imidlertid gjennomføres basert på effekt og bivirkninger vist i de kliniske studier av ofatumumab gjennom en oppdatering av nettverksmodellen i den fullstendige metodevurderingen (1).

Konklusjon

Vi har på oppdrag fra Bestillerforum for nye metoder utarbeidet en forenklet metodevurdering hvor den helseøkonomiske modellen i den fullstendige metodevurderingen om sykdomsmodifiserende legemidler til behandling av RRMS gjennomført av FHI ble oppdatert med data for ofatumumab.

Ofatumumab er et fullstendig humant anti-CD20-antistoff og administreres som subkutan injeksjon. Resultater fra denne forenklete metodevurderingen tyder på at:

Rituksimab er det klart mest kostnadseffektive behandlingsalternativet blant anti-CD20 medikamenter, basert på gjeldende anbudspriser.

Okrelizumab (maksimalpris) er både dyrere og mer effektivt enn rituksimab og kladribin (gjeldende anbudspris). Våre resultater viste:

- Med en pakningspris på NOK [REDACTED] (inkl. mva.), tilsvarer [REDACTED] reduksjon i legemiddelkostnader, koster okrelizumab NOK [REDACTED] per vunnet QALY sammenlignet med rituksimab.
- Med en pakningspris på NOK [REDACTED] (inkl. mva.), tilsvarer [REDACTED] reduksjon i legemiddelkostnader, koster okrelizumab NOK [REDACTED] per vunnet QALY sammenlignet med kladribin.

Ofatumumab er enda ikke markedsført i Norge. Gitt same nytte og gjennomsnittlig årlig legemiddelkostnad (maksimalpris) som okrelizumab, er ofatumumab både dyrere og mer effektivt sammenlignet med rituksimab og kladribin. Våre resultater viste:

- Med en reduksjon i legemiddelkostnader på [REDACTED] koster ofatumumab NOK [REDACTED] per vunnet QALY sammenlignet med rituksimab. Et pristilbud på NOK [REDACTED] (inkl. mva.) per 20 mg ofatumumab gir en merkostnad på NOK [REDACTED] per vunnet QALY sammenlignet med rituksimab.
- Med en reduksjon i legemiddelkostnader på [REDACTED] koster ofatumumab NOK [REDACTED] per vunnet QALY sammenlignet med kladribin. Et pristilbud på NOK [REDACTED] (inkl. mva.) per 20 mg ofatumumab gir mer helsegevinst og er samtidig mindre kostbar enn kladribin (dominant strategi).

Referanser

1. Hagen G, Lund UH, Fretheim A, Hamidi V. Disease modifying treatments for relapsing remitting multiple sclerosis. A health economic evaluation. Norwegian Institute of Public Health, 2019. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/rapporter/2019/disease-modifying-treatments-for-relapsing-remitting-ms-rapport-2019-v2.pdf>
2. Lov om behandlingsmåten i forvaltningssaker (forvaltningsloven). Tilgjengelig fra: <https://lovdata.no/dokument/NL/lov/1967-02-10>
3. Norsk legemiddelhåndbok. Multippel Sklerose. https://www.legemiddelhandboka.no/T6.5.1/Multippel_sklerose
4. Nasjonalt kompetansetjeneste for multippel sklerose. Helse Bergen. Tilgjengelig fra: <https://helse-bergen.no/fag-og-forskning/forskning/bedre-livskvalitet-for-flere-pasienter-med-multippel-sklerose>
5. Couto E, Hamidi V, Ringerike T, Odgaard-Jensen J, Harboe I, Klemp M. Medicines used for Multiple Sclerosis– A Health Technology Assessment. Norwegian Institute of Public Health. 2016. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/en/publ/2016/legemidler-ved-multippel-sklerose/>
6. Protokoll Beslutningsforum for nye metoder 18. november 2019. Tilgjengelig fra: <https://nyemetoder.no/Documents/Beslutninger/Protokoll%20Beslutningsforum%2018NOV2019.pdf>
7. Metodevarsel. Ofatumumab til behandling av voksne pasienter med relapsenrende former for multippel sklerose. 2020. Tilgjengelig fra: [https://nyemetoder.no/Documents/Forslag/ID2020_066%20ofatumumab%20til%20behandling%20av%20relapsenrende%20OMS_oppdatert%20versjon%20\(metodevarsel\).pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Forslag/ID2020_066%20ofatumumab%20til%20behandling%20av%20relapsenrende%20OMS_oppdatert%20versjon%20(metodevarsel).pdf)
8. Novartis press release: Novartis gains EU approval for relapsing MS drug Kesimpta® (ofatumumab). 30. mars 2021. Tilgjengelig fra: <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-receives-eu-approval-kesimpta-ofatumumab-first-and-only-self-administered-targeted-b-cell-therapy-adult-patients-relapsing-multiple-sclerosis#:~:text=Basel%2C%20March%2030%2C%202021%20%E2%80%9494,by%20clinical%20or%20imaging%20features.>
9. Hauser SL, Bar-Or A, Cohen JA, Comi G, Correale J, Coyle PK, et al. Ofatumumab versus Teriflunomide in Multiple Sclerosis. N Engl J Med. 2020 6;383(6):546-557.
10. Protokoll Beslutningsforum for nye metoder 22. juni 2020. Tilgjengelig fra: <https://nyemetoder.no/Documents/Beslutninger/Protokoll%20Beslutningsforum%2025MAI2020.pdf>
11. Statens legemiddelverk. Legemiddelsøk. Tilgjengelig fra: <https://www.legemiddelsok.no/sider/default.aspx?searchquery=ocrelizumab&f=Han;Mtl;Vir;ATC;Var;Mar;Mid;Avr;gen;par;&pane=0>
12. Helse- og omsorgsdepartementet. Verdier i pasientens helsetjeneste: Melding om prioritering. 2016. Meld. St. 34 (2015–2016). Tilgjengelig fra:

<https://www.regjeringen.no/no/dokumenter/meld.-st.-34-20152016/id2502758/>

13. Statens legemiddelverk. Retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler: Gyldig fra 01.01.2018. Oppdatert 20.05.2020. Statens legemiddelverk. Tilgjengelig fra:
<https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20Opris/Dokumentasjon%20til%20metodevurdering/Retningslinjer%2020.05.2020.pdf>
14. Kvalheim C. Personlig kommunikasjon med Sykehusinnkjøp HF-Divisjon legemidler. 03. november 2020.
15. Bestillerforum for nye metoder. Ofatumumab-multiple sklerose. Tilgjengelig fra:
<https://nyemetoder.no/metoder/ofatumumab-indikasjon-iv>
16. Nye metoder. Forslag om nasjonal metodevurdering. Tilgjengelig fra:
[https://nyemetoder.no/Documents/Forslag/ID2019_142%20Natalizumab%20\(Tysabri\)%20for%20undergrupper%20av%20pasienter%20med%20RRMS%20\(forslag\).pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Forslag/ID2019_142%20Natalizumab%20(Tysabri)%20for%20undergrupper%20av%20pasienter%20med%20RRMS%20(forslag).pdf)
17. Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC): Mavenclad (kladribin). Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mavenclad-epar-product-information_no.pdf
18. Folkehelseinstituttets notat. 4. oktober 2019. Tilgjengelig fra:
[https://nyemetoder.no/Documents/Innspillsskjema/Sak%20158-19%20FHIs%20kommentarer%20til%20innspill%20Notat%20v.5.ID2018_004%20\(offentlig%20til%20publisering\).pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Innspillsskjema/Sak%20158-19%20FHIs%20kommentarer%20til%20innspill%20Notat%20v.5.ID2018_004%20(offentlig%20til%20publisering).pdf)
19. Roberts M, Russell LB, Paltiel AD, Chambers M, McEwan P, Krahn M. Conceptualizing a model: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-2. Medical decision making : an international journal of the Society for Medical Decision Making 2012;32(5):678-89.

Utgitt av Folkehelseinstituttet

Mai 2021

Postboks 4404 Nydalen

NO-0403 Oslo

Telefon: 21 07 70 00

Rapporten kan lastes ned gratis fra

Folkehelseinstituttets nettsider

www.fhi.no