

RAPPORT

2021

FORENKLET METODEVURDERING

Natalizumab subkutant til
behandling av relapserende
remitterende multippel
sklerose

Utgitt av Folkehelseinstituttet
Område for helsetjenester

Tittel Natalizumab subkutan til behandling av relapserende remitterende multippel sklerose: forenklet metodevurdering- helseøkonomisk evaluering

English title Natalizumab subcutaneous for the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis: a rapid health technology assessment- health economic evaluation

Ansvarlig Camilla Stoltenberg, direktør

Forfatter Vida Hamidi, seniorforsker, *Folkehelseinstituttet*

ISBN 978-82-8406-199-3

Prosjektnummer ID2021_019

Publikasjonstype Forenklet metodevurdering

Antall sider 25

Oppdragsgiver Bestillerforum for nye metoder

Emneord (MeSH) Multiple Sclerosis; Relapsing-Remitting; Natalizumab; Rituximab; Cladribine; Injections, subcutaneous; Economics; Cost-Benefit Analysis

Sitering Hamidi V. Natalizumab subkutan til behandling av relapserende remitterende multippel sklerose: forenklet metodevurdering. [Natalizumab subcutaneous 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 natalizumab	7
Mål og problemstilling	9
METODE	10
Generelt	10
Metode	11
Alvorlighet og helsetap	13
RESULTATER	14
Natalizumab subkutant sammenlignet med rituksimab	14
Natalizumab subkutant sammenlignet med kladrinin	17
DISKUSJON	20
KONKLUSJON	23
REFERANSER	24

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 multiple sklerose (RRMS) gjennomført av FHI ble oppdatert med data for natalizumab subkutant til behandling av pasienter med RRMS. Natalizumab subkutant er en ny administrasjonsform av virkestoffet natalizumab. Resultater fra en fase II-studie viste at effekt (årlig attackrate og nye MR lesjoner) av natalizumab subkutant er sammenlignbar med natalizumab intravenøst.

Vi vurderte nytte og ressursbruk ved behandling med natalizumab subkutant sammenlignet med rituksimab, det mest kostnads-effektive behandlingsalternativet, og cladribin som også brukes for behandling av høyaktiv RRMS. Våre resultater viste at:

- En reduksjon på [REDACTED] i legemiddelkostnader for natalizumab subkutant medfører at behandlingen koster NOK [REDACTED] per vunnet kvalitetsjustert leveår (QALY) sammenlignet med rituksimab, gitt samme nytte som natalizumab intravenøst.
- Gitt samme nytte som natalizumab intravenøst, er natalizumab subkutant marginalt mer effektivt (0,017 vunne QALY) enn rituksimab. Et pristilbud på NOK [REDACTED] (inkl. mva.) per 300 mg natalizumab subkutant gir en merkostnad på ca. [REDACTED] NOK per vunnet QALY sammenlignet med rituksimab.
- En reduksjon på ca. [REDACTED] i legemiddelkostnader for natalizumab subkutant fører til at behandlingen koster NOK [REDACTED] per vunnet QALY sammenlignet med cladribin, gitt samme nytte som natalizumab intravenøst.
- Gitt samme nytte som natalizumab intravenøst, er natalizumab subkutant mer effektivt (0,238 vunne QALY) enn cladribin. Et pristilbud på NOK [REDACTED] (inkl. mva.) per 300 mg natalizumab subkutant gir en merkostnad på ca. [REDACTED] NOK per vunnet QALY sammenlignet med cladribin.
- Relapserende remitterende multippel sklerose er en svært alvorlig sykdom som kan gi alvorlig funksjonssvikt og tap av gode leveår.

Tittel:

Natalizumab subkutant 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 the subcutaneous (SC.) administration of natalizumab for treatment of adult patients 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 the drugs for the treatment of RRMS. The model was further updated based on the data for natalizumab SC.

Natalizumab S.C. is a new route of administration of natalizumab. The results from a phase II-study showed that the effect (annual attack rate and new MRI lesions) of natalizumab SC. is comparable to natalizumab intravenously (IV.). We evaluated the health benefit and resource use of natalizumab SC. compared to rituximab, the most cost-effective treatment, and cladribine which is also used to treat highly active RRMS. The results of our analyses showed that:

- A reduction of approximately [redacted] in drug costs for natalizumab SC. results in that the treatment costs NOK [redacted] per quality-adjusted life-year (QALY) gained compared with rituximab, given the same health benefit as natalizumab IV.
- Given the same health benefit as natalizumab IV., natalizumab SC. is marginally more effective (0.017 QALYs) than rituximab. A price offer of [redacted] (incl. VAT) per 300 mg natalizumab SC. gives an additional cost of approximately NOK [redacted] per QALY compared with rituximab.
- A reduction of approximately [redacted] in drug costs for natalizumab SC. results in that the treatment costs NOK [redacted] per QALY compared with cladribine, given the same health benefit as natalizumab IV.
- Given the same health benefit as natalizumab IV., natalizumab SC. is more effective (0.238 QALYs) than cladribine. A price offer of NOK [redacted] (incl. VAT) per 300 mg natalizumab SC. gives an additional cost of approximately [redacted] per QALY compared with cladribine.
- Relapsing-remitting multiple sclerosis is a very severe disease that can cause serious disability and a loss of healthy life-years.

Title:
Natalizumab subcutaneous 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

Updated:
-

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 natalizumab subkutant 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	15.02.2021
Tilbudspris på preparatet sent av Sykehusinnkjøp HF	07.04.2021
Rapport ferdigstilt	04.05.2021
Leveransetid fra bestilling	78 dager
Leveransetid fra forutsetninger på plass	27 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). Resultater fra den fullstendige metodevurderingen av RRMS-legemidler viste at rituksimab er det klart mest kostnads-effektive behandlingsalternativet blant alle RRMS-preparatene (1).

Fingolimod og natalizumab (til infusjon) 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). Okrelizumab er godkjent for behandling av pasienter med RRMS. 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). Beslutningsforum for nye metoder besluttet at med daværende pris er okrelizumab ikke kostnadseffektivt til pasienter med RRMS (6).

Ofatumumab, et nytt B-cellepreparat, og ponesimod, en sfingosin 1-fosfat 1 reseptor-modulator, er indiserte hos pasienter med RRMS. Preparatene er under vurdering i Nye metoder (7;8).

Behandling med natalizumab

Natalizumab er et rekombinant humanisert monoklonalt antistoff mot adhesjonsmolekylet $\alpha 4$ -integrin. Det forhindrer dermed transmigrasjon av mononukleære leukocytter over blod-hjerne-barrieren og reduserer inflammasjonsaktiviteten i hjernen ved multippel sklerose (3). Natalizumab er indisert som sykdomsmodifiserende monoterapi hos voksne med svært aktiv RRMS og høy sykdomsaktivitet til tross for behandling med et fullstendig og adekvat behandlingsregime med minst én sykdomsmodifiserende behandling, eller pasienter med raskt utviklende alvorlig RRMS (9).

Natalizumab har hatt markedsføringstillatelse i Norge siden 2006. I dag administreres preparatet som intravenøs infusjon. Den anbefalte dosen til voksne er 300 mg gitt én gang hver 4. uke. Behandling skal igangsettes og kontinuerlig overvåkes av spesialist med erfaring fra diagnostisering og behandling av nevrologiske lidelser, ved sykehus med rask tilgang til MR (9).

EU-kommisjonen har nylig (07.04.2021) godkjent en ny administrasjonsform av natalizumab. Natalizumab subkutant er godkjent for de samme indikasjonene som natalizumab intravenøst. Behandling skal igangsettes og kontinuerlig overvåkes av spesialist med erfaring fra diagnostisering og behandling av nevrologiske lidelser, med rask tilgang til MR. Hjemmebehandling anbefales ikke. Behandlingen skal administreres av helsepersonell (9).

Den anbefalte dosen for subkutan administrering er også 300 mg (to ferdigfylte sprøyter) hver fjerde uke. Hver ferdigfylt sprøyte inneholder 150 mg natalizumab. Pasienter

skal observeres under de subkutane injeksjonene og i 1 time etterpå for tegn og symptomer på injeksjonsreaksjoner, inkludert overfølsomhet. Det vil være behov for én times observasjon etter de 6 første injeksjonene for å sikre at pasienter ikke får anafylaktisk reaksjon; denne observasjonen kan gjøres av helsepersonell utenfor sykehus (10).

Dokumentasjonsgrunnlaget som lå til grunn for markedsføringstillatelse for natalizumab subkutant er basert på en fase I- og en nylig publisert fase II-studie (11;12). Trojano og medarbeidere viste i denne fase II-studien at effekt (årlig attackrate og nye MR lesjoner) av natalizumab subkutant er sammenlignbar med natalizumab intravenøst (12). Det er ikke gjennomført en fase III-studie og antall pasienter som er behandlet med natalizumab 300 mg subkutant er begrenset i disse studiene. Imidlertid konkluderte det europeiske legemiddelbyråets vitenskapelige komite for humane legemidler at natalizumab subkutant ikke har dårligere effekt (non-inferiority) sammenlignet med natalizumab intravenøst (13). Sikkerhetsprofilen som ble sett ved subkutan administrering av natalizumab var også i samsvar med den kjente sikkerhetsprofilen for natalizumab administrert intravenøst, med unntak av smerte på injeksjonsstedet. Den totale hyppigheten av smerte på injeksjonsstedet var vanlig 4 % for studiepersoner som fikk natalizumab 300 mg hver 4. uke, ved subkutan administrering (9). Det er imidlertid begrenset mengde data for den subkutane formuleringen i pasientpopulasjonen som ikke tidligere har fått natalizumab.

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

Bruk av natalizumab har vært forbundet med en økt risiko for PML, en opportunistisk infeksjon forårsaket av JC-virus, som kan være dødelig eller føre til alvorlig funksjonsnedsettelse. På grunn av denne økte risikoen for å utvikle PML, bør fordelene og risikoen ved behandling revurderes individuelt av legespesialisten og pasienten. Pasienter som er positive for anti-JCV-antistoffer har økt risiko for å utvikle PML, sammenlignet med pasienter som er negative for anti-JCV-antistoffer (9).

Testing for anti-JCV-antistoffer i serum anbefales før behandling initieres og hos pasienter som får legemidlet og har ukjent antistoffstatus. Anti-JCV-antistoffnegative pasienter kan likevel ha risiko for PML, f.eks. på grunn av ny JCV-infeksjon, svingninger i antistoffstatus eller et falskt negativt testresultat. Det anbefales at anti-JCV-antistoffnegative pasienter testes på nytt hver 6. måned (9).

Tidligere metodevurderinger av natalizumab

Folkehelseinstituttet ferdigstilte «Fullstendig metodevurdering av sykdomsmodifiserende behandling for relapsende remitterende multipel sklerose» (1). Natalizumab var inkludert i den fullstendige metodevurderingen, hvor det ble utført sammenligninger med flere ulike komparatorer. Resultater fra disse analysene viste at natalizumab intravenøst ikke var et kostnadseffektivt behandlingsalternativ sammenlignet med de fleste andre MS-legemidlene. På bakgrunn av dette besluttet Beslutningsforum for Nye metoder at, med daværende tilbudspris, natalizumab intravenøst ikke var kostnadseffektivt og bruken av natalizumab intravenøst skal begrenses til kun pasienter som allerede behandles med dette legemiddelet. Det skal ikke startes ny behandling med dette legemiddelet (6).

I tillegg har Folkehelseinstituttet, på bakgrunn av forslaget fra fagmiljøet, vurdert bruk av natalizumab intravenøst i følgende undergrupper av pasienter med RRMS (14):

- Pasienter som har annen autoimmun sykdom, som Crohns sykdom
- Pasienter som har immunsvikt som følge av sin MS-sykdom eller av andre årsaker
- Pasienter med behandlingssvikt på både rituksimab og cladribin

Vurderingen viste at det var manglende dokumentasjon på klinisk effekt av natalizumab til behandling av pasienter i disse undergruppene. I tillegg var natalizumab intravenøst ikke kostnadseffektivt med daværende tilbudspris. På bakgrunn av dette besluttet Beslutningsforum for nye metoder at natalizumab intravenøst ikke innføres til behandling av de tre undergruppene (15).

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 natalizumab subkutant 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 (16). 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 (16). 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 sammenlikning kan det gjennomføres en forenklet vurdering av økonomiske konsekvenser (17).

Metode

I denne forenklete metodevurderingen har Folkehelseinstituttet, på oppdrag fra Bestillerforum for nye metoder (18) utarbeidet en forenklet vurdering hvor den helseøkonomiske modellen i den fullstendige metodevurderingen av RRMS-legemidler (1) ble oppdatert. Vi utførte flere sensitivitetsanalyser der kostnad per vunnet QALY (ICER) ved ulike prisnivåer til natalizumab subkutant 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 natalizumab subkutant 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 (19). Derfor har vi også vurdert kostnadseffektiviteten av natalizumab subkutant i forhold til kladribin. Resultater fra disse sensitivitetsanalyser skal belyse hvilke årskostnader som må ligge til grunn for at natalizumab subkutant vurderes kostnadseffektive i forhold til de relevante komparatorene. I tillegg har vi vurdert kostnadseffektivitet av natalizumab subkutant basert på dagens tilbudspris fra leverandøren.

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.

Effekt av subkutan administrering av natalizumab er sammenlignbar med intravenøs behandling (12). Sikkerhetsprofilen som ble sett ved subkutan administrering av natalizumab var også i samsvar med den kjente sikkerhetsprofilen for natalizumab administrert intravenøst (9;13). Effekten av natalizumab subkutant er dermed antatt lik som effekten av natalizumab intravenøst i denne forenklete metodevurderingen.

Legemiddelprisen på rituksimab og kladribin er basert på LIS-AUP mottatt fra Sykehusinnkjøp HF 03.11.2020 (20). Prosentvis rabatt på natalizumab subkutant ble beregnet basert på apotekenes maksimale utsalgspris (AUP) unntatt merverdiavgift (mva.) for natalizumab intravenøst (21). 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 kladribin. Kladribin gis som to behandlingskurer over to år (hver behandling består av to behandlingsuker) (22). 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*					
Natalizumab intravenøst*	300 mg hver 4 uke	1 hette-glass 300 mg/15 ml	17 119,50**	13 695,60	178 043
Legemidlene brukt som komparator i analysene***					
Rituksimab	500 mg per 6 mnd. (1 000 mg ved første infusjon)	1 hette-glass 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)

* Prosentvis rabatt på natalizumab subkutant ble beregnet basert på maksimalpris (ekskl. Mva.) for natalizumab intravenøst. Analysen ble utført basert på administrasjonskostnader for subkutan injeksjon.

**Kilde: legemiddelsok.no (21)

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

**** 70 til 80 kg: 70 mg per behandlingssuke (7 tabletter)

Etter innspill fra fagekspertene har vi beregnet andre direkte behandlingskostnader (oppfølgingskostnader) ved subkutan injeksjon slik som tidligere er estimert for natalizumab intravenøst i den fullstendige metodevurderingen (1).

Administrasjonskostnader

Det forventes lavere kostnader ved subkutan injeksjon enn ved intravenøs infusjon. Dette er på grunn av lavere administrasjonskostnader og reisekostnader i forbindelse med behandling i sykehus.

Det er ikke anbefalt hjemmebehandling (9), men ifølge leverandøren kan natalizumab subkutant administreres av helsepersonell utfor sykehus (10). Etter innspill fra fagekspertene har vi antatt at første gang behandling skal starte opp gjøres det av en MS-spesialist i sykehus. I analysen inkluderte vi også reisekostnader i forbindelse med førstegangsbehandling på sykehus. Deretter kan behandlingen administreres av helsepersonell på lokalt legekantor. Vi har antatt at førstegangsbehandling på legekantor gis av en lege med tilgang til behandling av anafylaktiske reaksjoner. Etterpå kan subkutan behandling gis av annet helsepersonell. Administrasjonskostnader er presentert i tabell 2.

Tabell 2. Administrasjonskostnader ved subkutan injeksjon

	Kostnad NOK	Takst/kilde
Subkutan injeksjon i sykehus*	600	Fullstendig metodevurdering av MS-legemidler 2019 (1)
Første gang subkutan injeksjon på legekonto- rettes av lege	558	Takst 2ad og takst 100 (23)
Subkutan injeksjon på legekonto- rettes av helsepersonell	238	Takst 100 (23)

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 (17). Estimater 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 for natalizumab subkutant. Resultatene er presentert nedenfor.

Natalizumab subkutant sammenlignet med rituksimab

Natalizumab subkutant er enda ikke markedsført i Norge. Gitt samme nytte og gjennomsnittlig legemiddelkostnad (maksimalpris) per år som natalizumab intravenøst, er kostnader per vunnet QALY ved ulike prisnivåer (AUP, ekskl. mva.) for natalizumab subkutant sammenlignet med gjeldende anbudspris (LIS-AUP, ekskl. mva.) for rituksimab er presentert i tabell 3 og figur 1. Analysene er utført basert på administrasjonskostnader for subkutan injeksjon.

Tabell 3. Kostnader per vunnet QALY ved ulike prisnivåer*, natalizumab subkutant vs. rituksimab**

Prosent reduksjon	Strategi	Kostnader (NOK)	Inkrementelle kostnader (NOK)	Effekt (QALYs)	Inkrementell effekt (QALYs)	ICER (NOK/QALY)
100 %	Rituksimab	██████		8,137		
	Natalizumab	██████	██████	8,153	0,017	██████
90 %	Rituksimab	██████		8,137		
	Natalizumab	██████	██████	8,153	0,017	██████
80 %	Rituksimab	██████		8,137		
	Natalizumab	██████	██████	8,153	0,017	██████
70 %	Rituksimab	██████		8,137		
	Natalizumab	██████	██████	8,153	0,017	██████
60 %	Rituksimab	██████		8,137		
	Natalizumab	██████	██████	8,153	0,017	██████
50 %	Rituksimab	██████		8,137		

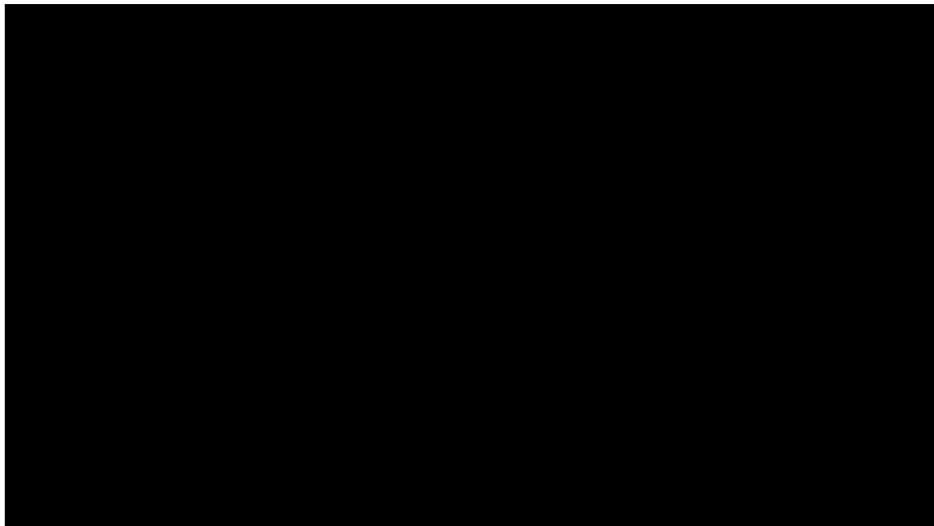
	Natalizumab	██████	██████	8,153	0,017	██████
40 %	Rituksimab	██████		8,137		
	Natalizumab	██████	██████	8,153	0,017	██████
30 %	Rituksimab	██████		8,137		
	Natalizumab	██████	██████	8,153	0,017	██████
20 %	Rituksimab	██████		8,137		
	Natalizumab	██████	██████	8,153	0,017	██████
10 %	Rituksimab	██████		8,137		
	Natalizumab	██████	██████	8,153	0,017	██████
0 %	Rituksimab	██████		8,137		
	Natalizumab	██████	██████	8,153	0,017	██████

*AUP ekskl. mva.

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

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

Gitt samme nytte som natalizumab intravenøst belyser resultater fra terskelanalysen at en reduksjon på ca. █████ i legemiddelkostnader for natalizumab subkutan, en årskostnad på NOK █████ (ekskl. mva.), resulterer i en kostnadseffektivitetsbrøk (ICER) på NOK █████ per vunnet QALY sammenlignet med rituksimab (gjeldende anbudspris) (figur 1). Det vil si med en pakningspris (300 mg) på ca. NOK █████ (inkl. mva.) koster natalizumab subkutan NOK █████ per vunnet QALY sammenlignet med rituksimab.



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

Kostnadseffektivitet (natalizumab subkutant vs. rituksimab)

Folkehelseinstituttet har mottatt et pristilbud fra leverandøren av natalizumab via Sykehusinnkjøp HF 07.04.2021. Leverandøren har gitt et pristilbud på NOK [redacted] (inkl. mva.) per 300 mg natalizumab subkutant (ferdigfylt sprøyte 2x1 ml).

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 4. Merkostnad for natalizumab subkutant (med dagens pristilbud) sammenlignet med rituksimab er estimert å være på ca. [redacted] NOK per vunnet QALY, gitt samme nytte som natalizumab intravenøst.

Tabell 4. 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			
Natalizumab subkutant	[redacted]	8,153	[redacted]	0,017	[redacted]

* Gitt samme nytte som natalizumab intravenøst. Resultatene er avrundet.

** Kilde: Sykehusinnkjøp HF

Natalizumab subkutant sammenlignet med kladribin

Natalizumab subkutant er enda ikke markedsført i Norge. Gitt samme nytte og gjennomsnittlig legemiddelkostnad (maksimalpris) per år som natalizumab intravenøst, er kostnader per vunnet QALY ved ulike prisnivåer (AUP, ekskl. mva.) for natalizumab subkutant sammenlignet med gjeldende anbudspris (LIS-AUP, ekskl. mva.) for kladribin er presentert i tabell 5 og figur 2. Analysene er utført basert på administrasjonskostnader for subkutan injeksjon og kostnader for behandling med kladribin for en pasient på 75 kg.

Tabell 5. Kostnader per vunnet QALY ved ulike prisnivåer*, natalizumab subkutant vs. kladribin**

Prosent reduksjon	Strategi	Kostnader (NOK)	Inkrementelle kostnader (NOK)	Effekt (QALYs)	Inkrementell effekt (QALYs)	ICER (NOK/QALY)
100 %	Kladribin	██████		7,915		
	Natalizumab	██████	██████	8,153	0,238	██████
90 %	Kladribin	██████		7,915		
	Natalizumab	██████	██████	8,153	0,238	██████
80 %	Kladribin	██████		7,915		
	Natalizumab	██████	██████	8,153	0,238	██████
70 %	Kladribin	██████		7,915		
	Natalizumab	██████	██████	8,153	0,238	██████
60 %	Kladribin	██████		7,915		
	Natalizumab	██████	██████	8,153	0,238	██████
50 %	Kladribin	██████		7,915		
	Natalizumab	██████	██████	8,153	0,238	██████
40 %	Kladribin	██████		7,915		
	Natalizumab	██████	██████	8,153	0,238	██████
30 %	Kladribin	██████		7,915		
	Natalizumab	██████	██████	8,153	0,238	██████
20 %	Kladribin	██████		7,915		
	Natalizumab	██████	██████	8,153	0,238	██████
10 %	Kladribin	██████		7,915		
	Natalizumab	██████	██████	8,153	0,238	██████

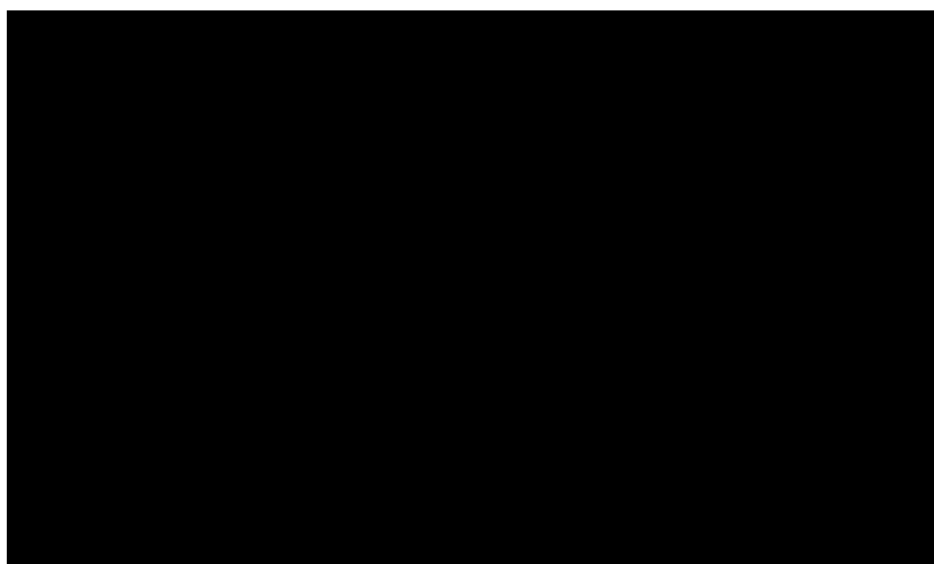
0 %	Kladribin	██████		7,915		
	Natalizumab	██████	██████	8,153	0,238	██████

*AUP ekskl. mva.

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

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

Gitt samme nytte som natalizumab intravenøst, belyser resultater fra terskelanalysen at en reduksjon på ca. █████ i legemiddelkostnader for natalizumab subkutant, en årskostnad på NOK █████ (ekskl. mva.), resulterer i en kostnadseffektivitetsbrøk (ICER) på NOK █████ per vunnet QALY sammenlignet med kladribin (gjeldende anbudspris) (figur 2). Det vil si med en pakningspris (300 mg) på ca. NOK █████ (inkl. mva.) koster natalizumab subkutant NOK █████ per vunnet QALY sammenlignet med kladribin.



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

Kostnadseffektivitet (natalizumab subkutant vs. kladribin)

Leverandøren av natalizumab har gitt et pristilbud på NOK █████ (inkl. mva.) per 300 mg natalizumab subkutant (Sykehusinnkjøp HF, 07.04.2021). 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. Resultater fra analysen er presentert i tabell 6. Merkostnad for natalizumab subkutant (med dagens pristilbud) sammenlignet med kladribin er estimert å være på ca. █████ NOK per vunnet QALY, gitt samme nytte som natalizumab intravenøst.

Tabell 6. Kostnader per vunnet QALY*, diskonterte tall (dagens pristilbud)**

Legemiddel	Kostnader (NOK)	QALYs	Merkostnad (NOK)	Vunne QALY	Merkostnad per Vunnet QALY (ICER, NOK/QALY)
Kladribin	██████	7,915			
Natalizumab subkutant	██████	8,153	██████	0,238	██████

* Gitt samme nytte som natalizumab intravenøst. Resultatene er avrundet.

** Kilde: Sykehusinnkjøp HF

Diskusjon

Natalizumab subkutant er en ny administrasjonsform av virkestoffet natalizumab. Den nye formuleringen av natalizumab er også indisert som sykdomsmodifiserende monoterapi hos pasienter med svært aktiv og høy sykdomsaktiviteten til tross for behandling med minst én sykdomsmodifiserende behandling, eller pasienter med raskt utviklende alvorlig RRMS. Ifølge leverandøren forventes at natalizumab intravenøst går av patent i Europa i 2023 (24).

Det er begrenset mengde data for den subkutane formuleringen i pasientpopulasjonen som ikke tidligere har fått natalizumab. Likevel konkluderte det europeiske legemiddelbyråets vitenskapelige komite for humane legemidler at natalizumab subkutant ikke har dårligere effekt (non-inferiority) sammenlignet med natalizumab intravenøst. I tillegg er sikkerhetsprofilen som ble sett ved subkutan administrering av natalizumab også i samsvar med den kjente sikkerhetsprofilen for natalizumab administrert intravenøst, med unntak av smerte på injeksjonsstedet (13).

På grunn av lavere administrasjonskostnader og reisekostnader i forbindelse med behandling i sykehus forventes det lavere kostnader ved subkutan injeksjon enn ved intravenøs infusjon. Hvorvidt natalizumab subkutant kan vurderes å være kostnadseffektive avhenger av valg av komparator og antatt terskelverdi for kostnadseffektivitet.

Natalizumab subkutant er enda ikke markedsført i Norge. Gitt same gjennomsnittlige årlige legemiddelkostnader (maksimalpris) som natalizumab intravenøst, gir natalizumab subkutant trolig mer helsegevinst og er mer kostbar sammenlignet med rituksimab og cladribin (gjeldende anbudspriser). Resultatene fra våre analyser tyder på at:

- Med en pakningspris (300 mg) på ca. NOK [REDACTED] (inkl. mva.), tilsvarer ca. [REDACTED] reduksjon i legemiddelkostnader, koster natalizumab subkutant NOK [REDACTED] per vunnet QALY sammenlignet med rituksimab, gitt samme nytte som natalizumab intravenøst.
- Gitt samme nytte som natalizumab intravenøst, er natalizumab subkutant marginalt mer effektivt (0,017 vunne QALY) enn rituksimab. Et pristilbud på NOK [REDACTED] (inkl. mva.) per 300 mg natalizumab subkutant gir en merkostnad på ca. [REDACTED] NOK per vunnet QALY sammenlignet med rituksimab.

- Med en pakningspris (300 mg) på ca. NOK [REDACTED] (inkl. mva.), tilsvarer ca. [REDACTED] reduksjon i legemiddelkostnader, koster natalizumab subkutant NOK [REDACTED] per vunnet QALY sammenlignet med kladribin.
- Gitt samme nytte som natalizumab intravenøst, er natalizumab subkutant mer effektivt (0,238 vunne QALY) enn kladribin. Et pristilbud på NOK [REDACTED] (inkl. mva.) per 300 mg natalizumab subkutant gir en merkostnad på ca. [REDACTED] NOK per vunnet QALY sammenlignet med kladribin.

Beslutningsforum for Nye metoder besluttet at fra desember 2019 er behandling med natalizumab intravenøst begrenset til pasienter som allerede behandles med dette legemiddelet. Ifølge leverandøren ble 891 pasienter behandlet med natalizumab intravenøst i november 2020 (24). Ved godkjenning av natalizumab subkutant kan det forventes at eksisterende brukere av natalizumab intravenøst går over til subkutan formulering. Leverandøren regner med at ett år etter lansering bytter 40 % av de pasientene som behandles med natalizumab fra intravenøst til subkutant (24). I tillegg kan det forventes at innføring av natalizumab subkutant fører til at oppstart av bruk av subkutan formulering av preparatet tillates for RRMS pasienter. Imidlertid antas det at siden LIS-avtalen legger til grunn at rimeligste alternativ skal velges, tar natalizumab subkutant markedsandeler fra det allerede eksisterende markedet.

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 begrensinger knyttet til analysen er beskrevet i våre tidligere publikasjoner (1;5). Her diskuterte vi noen av de begrensinger som kunne påvirke resultatene.

Det mangler foreløpig dokumentasjon på langtidseffekt og sikkerhet av den nye formuleringen av virkestoffet natalizumab. 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 kladribin som trenger tilleggsbehandling i senere år, dvs. etter år to. I henhold til preparatomtale gis kladribin som to behandlingskurer over to år (22). 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 (25).

Kostnader knyttet til legemiddeladministrasjon ved sykehus 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 natalizumab subkutant beregnet vi administrasjonskostnader ved første injeksjon på sykehus. Deretter, etter innspill fra klinikerne, kan behandlingen administreres av helsepersonell på lokalt legekantor. Det er imidlertid usikker om alle aktuelle pasienter skal behandles på legekantor. I tillegg hvis behandlingen skal administreres av helsepersonell på legekantor, krever dette koordinering mellom kommunehelsetjenesten/fastlegene og spesialisthelsetjenesten, og det er en forutsetning at helsepersonell få nødvendig informasjon og opplæring.

Vi har ekskludert uønskede hendelser i analysene våre, noe som kunne påvirke både kostnader og den estimerte nytten ved ulike behandlingalternativer. Alle inkluderte behandlingalternativene 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 (26). 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 behandlingalternativene. Dette er også vist i de sensitivitetsanalysene som er presentert i vår tidlige publikasjon hvor inkludering av risiko for PML i analysen hadde liten innvirkning på resultatene (5).

Testing for anti-JCV-antistoffer i serum anbefales før behandling med natalizumab initieres og hos pasienter som får legemidlet og har ukjent antistoffstatus. Vi har ikke inkludert kostnader knyttet til JCV-tesing i våre analyser. Testene utføres av Unilabs og betales av Biogen (leverandøren av preparatet) sentralt. Biogen hadde en avtale med norske sykehus, og de nevrologiske avdelingene på hvert enkelt sykehus, om betaling av JCV-testing. Selv om det er en stund at avtalen ble inngått, har praksisen fortsatt som nevnt i avtalen, dvs. de relevante kostnader betales fortsatt av leverandøren. Nå er Biogen i gang med å oppdatere kontrakten slik at avtalen fortsettes i flere år fremover (10).

I denne forenklete metodevurderingen har vi antatt at effekt og sikkerhet ved natalizumab subkutant er sammenlignbar med natalizumab intravenøst. Denne antagelsen er imidlertid basert på begrensede data. En fullstendig metodevurdering av natalizumab subkutant sammenlignet med de relevante behandlingalternativene kan gjennomføres hvis nye data blir tilgjengelige.

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 Folkehelseinstituttet ble oppdatert med data for natalizumab subkutant.

Natalizumab subkutant er en ny administrasjonsform av virkestoffet natalizumab. Resultater fra denne forenklete metodevurderingen tyder på at:

- En reduksjon på ca. [REDACTED] i legemiddelkostnader for natalizumab subkutant medfører at behandlingen koster NOK [REDACTED] per vunnet QALY sammenlignet med rituksimab, gitt samme nytte som natalizumab intravenøst.
- Gitt samme nytte som natalizumab intravenøst, er natalizumab subkutant marginalt mer effektivt (0,017 vunne QALY) enn rituksimab. Et pristilbud på NOK [REDACTED] (inkl. mva.) per 300 mg natalizumab subkutant gir en merkostnad på ca. [REDACTED] NOK per vunnet QALY sammenlignet med rituksimab.
- Ved en reduksjon på ca. [REDACTED] i legemiddelkostnader for natalizumab subkutant, som tilsvarer en pakningspris (300 mg) på ca. NOK [REDACTED] (inkl. mva.), koster natalizumab subkutant NOK [REDACTED] per vunnet QALY sammenlignet med kladribin, gitt samme nytte som natalizumab intravenøst.
- Gitt samme nytte som natalizumab intravenøst, er natalizumab subkutant mer effektivt (0,238 vunne QALY) enn kladribin. Et pristilbud på NOK [REDACTED] (inkl. mva.) per 300 mg natalizumab subkutant gir en merkostnad på ca. [REDACTED] NOK per vunnet QALY sammenlignet med kladribin.

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](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. Bestillerforum for nye metoder. Ofatumumab-multiple sklerose. Tilgjengelig fra: <https://nyemetoder.no/metoder/ofatumumab-indikasjon-iv>
8. Bestillerforum for nye metoder. Ponesimod-multiple sklerose. Tilgjengelig fra: <https://nyemetoder.no/metoder/ponesimod>
9. Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC): Natalizumab (Tysabri) (30. april 2021). Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tysabri-epar-product-information_no.pdf
10. Øtby J. Personlig kommunikasjon med Biogen Head of Market Access & Governmental Affairs Norway. 10. , 23. Og 24. mars 2021.
11. Plavina T, Fox EJ, Lucas N, Muralidharan KK, Mikol D. A Randomized Trial Evaluating Various Administration Routes of Natalizumab in Multiple Sclerosis. J Clin Pharmacol. 2016 Oct;56(10):1254-62.
12. Trojano M, Ramió-Torrentà L, Grimaldi LM, Lubetzki C, Schippling S, Evans KC, Ren Z, Muralidharan KK, Licata S, Gafson AR. A randomized study of natalizumab dosing regimens for relapsing-remitting multiple sclerosis. Mult Scler. 2021 Apr 6;13524585211003020.
13. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Tysabri- Assessment report. 28. January 2021 https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tysabri-h-c-603-x-0116-epar-assessment-report-extension_en.pdf
14. Bestillerforum for nye metoder. Natalizumab (Tysabri)- Indikasjon II. Tilgjengelig fra: <https://nyemetoder.no/metoder/natalizumab-tysabri-indikasjon-ii>
15. Protokoll Beslutningsforum for nye metoder 30. mars 2020. Tilgjengelig fra:

- <https://nyemetoder.no/Documents/Beslutninger/Protokoll%20Beslutningsforum%2030MARS2020.pdf>
16. 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/>
 17. 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>
 18. Bestillerforum for nye metoder. Natalizumab (Tysabri) til behandling av relapserende remitterende multippel sklerose (RRMS). Formulering til subkutan injeksjon. Tilgjengelig fra: https://nyemetoder.no/Documents/Bestillerforum%20RHF%20-%20%28%20innkallinger%20og%20referater%29/Protokoll_M%c3%b8te%20i%20Bestillerforum%20RHF%2015.februar%202021.pdf
 19. Nye metoder. Forslag om nasjonal metodevurdering- natalizumab for undergrupper av RRMS pasienter. 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)
 20. Kvalheim C. Personlig kommunikasjon med Sykehusinnkjøp HF-Divisjon legemidler. 03. november 2020.
 21. Statens legemiddelverk. Legemiddelsøk. Tilgjengelig fra: <https://www.legemiddelsok.no/sider/default.aspx?searchquery=natalizumab&f=Han;Mtl;Vir;ATC;Var;Mar;Mid;Avr;gen;par;&pane=0>
 22. Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC): Mavenclad (kladribin). Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mavenclad-epar-product-information_no.pdf
 23. Den norske legeforening. Normaltariff for avtalespesialister 2020-2021. Oslo: Den norske legeforening. Tilgjengelig fra: <https://normaltariffen.legeforeningen.no/asset/pdf/Avtalespesialister-2020-2021.pdf>
 24. Nye Metoder. Inspillsskjema Tysabri subkutant. 21. februar 2021. Tilgjengelig fra: https://nyemetoder.no/Documents/Innspillsskjema/Sak%200xx-21%20Innspill%20fra%20firma_%20ID2021_019.pdf
 25. 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)
 26. 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
Mars 2021

Postboks 4404 Nydalen
NO-0403 Oslo

Telefon: 21 07 70 00

Rapporten kan lastes ned gratis fra
Folkehelseinstituttets nettsider
www.fhi.no