

Forenklet metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

ID2020_013: Satralizumab (Enspryng) som monoterapi eller i kombinasjon med immunsuppressiv terapi til behandling av nevromyelitt optisk spektrumforstyrrelse (*neuromyelitis optica spectrum disorder*) (NMOSD) hos voksne pasienter og ungdommer fra 12-års alder som er seropositive for anti-aquaporin-4 IgG (AQP4-IgG)

Oppsummering av innsendt dokumentasjon

02-03-2022

Statens legemiddelverk

FORORD

De regionale helseforetakene har ansvar for det nasjonale systemet for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, Nye metoder. Prinsippene for prioritering i helsetjenesten er angitt i stortingsmelding 34 (2015-2016), "Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering", vedtatt av Stortinget i 2016. Nye metoder skal bidra til at legemidler som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte, og dermed bidra til forsvarlig bruk av ressursene i helsetjenestene. Systemet for Nye metoder har vært lovfestet siden 2019 og er nærmere beskrevet på Nye metoder sine hjemmesider, nyemetoder.no.

Legemiddelverkets rolle er å vurdere enkeltstående legemidler, såkalte hurtige metodevurderinger. En hurtig metodevurdering er en kunnskapsoppsummering basert på kliniske data for effekt og sikkerhet samt kostnader knyttet til det aktuelle legemidlet. I tillegg vurderes alvorlighetsgraden av den aktuelle sykdommen. Formålet med hurtige metodevurderinger er å utarbeide et grunnlag for å vurdere de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. For å vurdere nytte og ressursbruk beregnes merkostnaden for hvert "gode leveår" det nye legemidlet gir sammenlignet med dagens behandling. Med et godt leveår mener vi et år med "perfekt" helse, dvs. helt uten sykdom/plager. På fagspråket defineres dette som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY) og er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer. Legemiddelverket vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen); dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået, EMA, under markedsføringstillatelsesprosedyren.

Dokumentasjonsplikten ligger alltid hos legemiddelfirmaet som har markedsføringstillatelse for det aktuelle legemidlet. Legemiddelverket kan gi veiledning til legemiddelfirmaet og innhente tilleggsopplysninger fra firmaet, det kliniske fagmiljøet og brukere. Legemiddelfirmaet utarbeider vanligvis en helseøkonomisk modell for å beregne forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et "godt leveår", for det aktuelle legemidlet. Med utgangspunkt i hva som anses å være mest sannsynlig i forhold til klinisk praksis i Norge vurderer Legemiddelverket forutsetningene som er lagt til grunn i de helseøkonomiske beregningene. Legemiddelverket kan gjøre endringer i legemiddelfirmaets forutsetninger, men utfører vanligvis ikke egne helseøkonomiske analyser.

Beslutningsforum, som er satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene, tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene. Legemiddelverket har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen. I tillegg kan legemidler forbundet med stor usikkerhet/lav kvalitet på tilgjengelig dokumentasjon og/eller hvor det er store budsjettkonsekvenser, gis lavere prioritet.

Noe av informasjonen i Legemiddelverkets rapporter kan være taushetsbelagt. Legemiddelverket vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forv.l. §13,1, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på Legemiddelverkets hjemmesider (www.legemiddelverket.no).

LOGG

Bestilling:	ID2020_013: Satralizumab - monoterapi eller i kombinasjon med immunsuppressiv terapi til behandling av nevromyelitt optisk spektrumforstyrrelse (neuromyelitis optica spectrum disorder) (NMOSD) hos voksne pasienter og ungdommer fra 12-års alder som er seropositive for anti-aquaporin-4 IgG (AQP4-IgG)
Bestillingsordlyd:	En hurtig metodevurdering med kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for satralizumab som monoterapi eller i kombinasjon med immunsuppressiv terapi til behandling av nevromyelitt optisk spektrumforstyrrelse (neuromyelitis optica spectrum disorder) (NMOSD) hos voksne pasienter og ungdommer fra 12-års alder som er seropositive for anti-aquaporin-4 IgG (AQP4-IgG).
Forslagstiller:	Statens legemiddelverk
Legemiddelfirma:	Roche Norge AS
Preparat:	Enspryng
Virkestoff:	Satralizumab
Indikasjon:	Enspryng er indisert som monoterapi eller i kombinasjon med immunsuppressiv terapi til behandling av nevromyelitt optisk spektrumforstyrrelse (neuromyelitis optica spectrum disorder) (NMOSD) hos voksne pasienter og ungdommer fra 12-års alder som er seropositive for anti-aquaporin-4 IgG (AQP4-IgG)
ATC-nr:	L04AC19
Prosess	
Tidspunkt for MT for legemidlet	24-06-2021
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	26-02-2020
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	24-06-2021
Klinikere kontaktet for første gang	03-11-2021
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	24-09-2021
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	-
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	-
Rapport ferdigstilt:	02-03-2022

Saksbehandlingstid:	250 dager hvorav 0 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 250 dager.
Saksutredere:	Elin H. J. Bjørnhaug Victoria Richardsdottir Fife Hana Mikami Salyga Heidi Werner Holter
Kliniske eksperter:	Elisabeth Gulowsen Celius Gro Owren Nygaard Stig Wergeland
Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenliknende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.	

1 ORDLISTE

APT	Absolutt prognosetap
AE	Uønsket medisinsk hendelse (Adverse Event)
AUP	Apotekenes utsalgspris
AQP4	Akvaporin-4
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CUA	Kostnad-per-QALY analyse
CNS	Sentralnervesystemet
EMA	European Medicines Agency
IgG	Immunglobulin G
IL-6	Interleukin-6
IST	Immunsuppressiv behandling
LIS	Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler
MS	Multipel sklerose
MT	Markedsføringstillatelse
MVA	Merverdiavgift
NMOSD	Nevromyelitt optisk spektrumforstyrrelse (<i>neuromyelitis optica spectrum disorder</i>)
SAE	Alvorlig uønsket medisinsk hendelse (Serious Adverse Event)
QALY	Kvalitetsjustert leveår

2 PROBLEMSTILLING

Legemiddelverket har gjort en forenklet vurdering av om kostnadene ved behandling med satralizumab (Enspryng), til behandling av pasienter med *neuromyelitis optica spectrum disorders* (NMOSD), kan forventes å stå i et rimelig forhold til den forventede effekten, gitt sykdommens alvorlighet.

Legemiddelverkets vurdering er basert på en helseøkonomisk analyse utført av Roche Norge AS (heretter omtalt som Roche). I den helseøkonomiske analysen (firmaets hovedanalyse) sammenliknes satralizumab med tillegg av immunsuppressiv behandling (IST) mot IST alene i en kostnad-per-QALY-analyse (CUA).

Roche har også levert en kostnadsminimeringsanalyse mot eculizumab (Soliris), som legger til grunn at satralizumab har minst like god effekt og sikkerhet, og ikke høyere kostnader enn eculizumab. I mangel av direkte sammenliknende studier er den relative effekten belyst ved hjelp av indirekte sammenlikninger (ITC). Eculizumab er det eneste legemidlet, foruten satralizumab, som har godkjent indikasjon (MT) til behandling av NMOSD. Eculizumab er markedsført i Norge, men er ikke metodevurdert og heller ikke besluttet innført til bruk i norsk klinisk praksis hos denne pasientgruppen. Legemiddelverket vurderer derfor at eculizumab ikke er relevant komparator i denne metodevurderingen.

Legemiddelverket har, etter en helhetsvurdering, konkludert med at det ikke er hensiktsmessig å gjennomføre en validering og vurdering av innsendt kostnad-nytte-analyse fra Roche, ettersom en gjennomgang av saken viser at prioriteringskriteriene åpenbart ikke er oppfylt med dagens prisnivå (maksimal AUP) for satralizumab. Gitt dagens pris for satralizumab, er merkostnad per vunnet QALY langt over vanlig grense for betalingsvillighet.

3 BAKGRUNN

3.1 NEUROMYELITIS OPTICA SPECTRUM DISORDERS (NMOSD)

Neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) (tidligere kjent som *neuromyelitis optica*; NMO) er en sjelden, autoimmun inflammatorisk sykdom i sentralnervesystemet (CNS), som vanligvis rammer synsnerven og medulla. Sykdommen kjennetegnes i hovedsak av tilbakevendende optisk nervebetennelse (optikusnevritt) og/eller langstrakt betennelse i ryggmargen (transvers myelitt). NMOSD er en demyeliniserende sykdom som tidligere ble antatt å være en variant av multippel sklerose (MS), men oppdagelsen av akvaporin-4 (AQP4) IgG-antistoffer hos pasienter med NMOSD har endret kunnskapsgrunnlaget. NMOSD er nå etablert som en egen sykdomstilstand. Om lag 70-80 % av pasientene med NMOSD har serumantistoffer mot AQP4 (AQP4 seropositive). Det er imidlertid vanskelig å skille mellom MS og seronegativ NMOSD, fordi en del pasienter med NMOSD oppfyller MR-kriteriene for MS. Årsaken til sykdommen er fortsatt ukjent, men det er vist at AQP4-antistoffene binder selektivt til et vannkanalprotein hovedsakelig uttrykt på astrocytter ved blod-hjerne-barrieren, som har en viktig rolle i reguleringen av hjernevolum og ionehomøostase. Diagnosen kan stilles på grunnlag av påvist serum AQP4-antistoff og minst ett klinisk kjennetegn typisk for NMOSD, der andre diagnoser er utelukket. I tilfeller der det ikke påvises AQP4-antistoff, vil det kreve minimum to kliniske kjennetegn typisk for NMOSD for å kunne stille diagnosen (andre diagnoser utelukket) (1, 2).

3.1.1 Pasientgrunnlag

Forekomsten av NMOSD er rundt 1-2 per 100 000, og er hyppigere blant ikke-kauasiere. Gjennomsnittsalder for sykdomsdebut er 39 år, rundt 1/3 har debutalder >50 år. NMOSD forekommer hyppigere hos kvinner enn hos menn (9:1). NMOSD kan en sjelden gang oppstå sekundært (paraneoplas) til en underliggende kreftsykdom (f.eks. brystkreft), særlig hos kvinner med debut >50 år (2).

På bakgrunn av innspill fra kliniske eksperter, har Legemiddelverket estimert at i underkant av 50 pasienter totalt vil kunne være aktuelle for behandling med satralizumab i det femte året etter innføring, dersom satralizumab innføres som et behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis. For utfyllende opplysninger vises det til kapittel 6 (Pasientestimat).

3.2 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen.

I den helseøkonomiske analysen utført av Roche, er absolutt prognosetap (APT) med dagens behandling beregnet til 6,8–11,6 QALYs. Legemiddelverket har ikke validert firmaets modell og/eller antakelser benyttet i analysene, se kapittel 5.

3.3 BEHANDLING AV NEUROMYELITIS OPTICA SPECTRUM DISORDERS (NMOSD)

3.3.1 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Det foreligger ikke nasjonale faglige behandlingsretningslinjer for NMOSD i regi av Helsedirektoratet. Det foreligger behandlingsanbefalinger utarbeidet av "European Academy of Neurology" (EAN), som ble publisert i 2010 (3). I tillegg er det utarbeidet anbefalinger fra den såkalte "Neuromyelitis Optica Study Group" (NEMOS) i Tyskland, som ble publisert i 2014 (4). Det foreligger også reviderte internasjonale konsensuskriterier for diagnostisering av NMOSD, som ble publisert i 2015 (5). Norske kliniske eksperter som Legemiddelverket har vært i kontakt med, opplyser at disse behandlingsanbefalingene og konsensuskriteriene er innarbeidet i nasjonale behandlingsveiledere, som er publisert i «NevroNEL» (sist oppdatert i november 2021) (2). Ifølge kliniske eksperter synes det å være en samstemt praksis når det gjelder hvilken behandling som benyttes i de ulike helseregionene i Norge, og de fleste forholder seg til retningslinjene for behandling som er beskrevet i «NevroNEL».

Det skilles mellom (I) attackbehandling og (II) forebyggende behandling (2). Ved attackbehandling er rask behandling viktig, ettersom NMOSD-attakker ofte gir betydelige og vedvarende sekveler/utfall.

Kortikosteroider er førstevalget ved attackbehandling, andrevalg er plasmaferese (som tilleggsbehandling til steroider). Etter attackbehandling anbefales langtidsbehandling med prednisolon, nedtrappet over 6-12 måneder for å redusere risiko for nye attakker. Det er sjelden progresjon av utfall mellom attakker, men det er gjentatte attakker som gir akkumulerende funksjonssvikt.

Forebyggende behandling er viktig for å forhindre/utsette nye attakker med varig utfall, og påvisning av AQP4-antistoffer er forbundet med økt fare for tilbakefall. Følgende behandlinger blir oppgitt som mulige behandlingsalternativer i «NevroNEL», på bakgrunn av effekt dokumentert i randomiserte kliniske studier (behandlingene er ikke rangert) (2):

- Monoklonale antistoffer mot B-celler (rituksimab, inebiluzumab),
- Interleukin 6-hemmere (tocilizumab, satralizumab)
- Monoklonalt antistoff mot komplementfaktor 5 (eculizumab)

Satralizumab og eculizumab er aktuelle for AQP4-positiv sykdom, men har vist liten/ingen effekt ved AQP4-negativ NMOSD. Disse er de eneste legemidlene som har MT til behandling av NMOSD per i dag. Kliniske eksperter som Legemiddelverket har vært i kontakt med opplyser at de ikke kjenner til at eculizumab blir brukt til behandling av NMOSD i norsk klinisk praksis i dag, men det har vært diskutert som et mulig behandlingsalternativ.

Tocilizumab (Roactemra®) er en interleukin 6-hemmer fra Roche som blant annet er godkjent til behandling av revmatoid artritt (RA), juvenil idiopatisk artritt (JIA) og kjempecellearteritt (GCA), men ifølge kliniske eksperter som Legemiddelverket har vært i kontakt med, er det ikke noen tradisjon for å bruke dette legemidlet i behandlingen av NMOSD i norsk klinisk praksis. Roche har opplyst at patentet for tocilizumab utløper i andre halvdel av 2022. Satralizumab er en ny interleukin 6-hemmer fra Roche.

Inebilizumab (Uplizna) har så langt ikke markedsføringstillatelse (MT) i Norge og/eller EU, men fikk 11.11.2021 såkalt «positive opinion» fra den vitenskapelige medisinske komiteen (CHMP) i EMA. Det er bestilt metodevurdering av inebilizumab (ID2021_097).

Rituksimab (MabThera, m.fl.) er økende brukt som førstelinjebehandling internasjonalt, og har vist god effekt på attackhyppighet, men legemidlet har ikke NMOSD som godkjent indikasjon. Kliniske eksperter som Legemiddelverket har vært i kontakt med, opplyser at i Norge er rituksimab førstevalg til forebyggende behandling, med tillegg av langvarig steroidbehandling. Etter hvert vil behandlingsmålet være å redusere, eventuelt seponere steroidbehandlingen, slik at pasienten bare får behandling med rituksimab. Optimal dose er ukjent. Ved norske universitetssykehus brukes rituksimab 1 000 mg som første dose, eventuelt 500 mg gjentatt etter 14 dager. Videre dosering er vanligvis 500 mg eller 1 000 mg hver 6. måned. Etter 1-2 år gis som oftest 500 mg hver 6. måned, eventuelt 1 000 mg hver 6. til 9. måned. Alvorlighet av angrep, grad av B-celledepleksjon, kroppsvekt, klinisk respons, IgG-nivå og eventuell infeksjonstendens vil kunne påvirke dose og intervaller. Behandlingen vil normalt bli kontinuert i lengre tid (år), men optimal varighet er ukjent. Det ses sykdomsgjennombrudd (behandlingssvikt) hos ca. 20 % av pasientene.

Et annet alternativ er kombinasjonsbehandling med steroider (prednisolon) og azatioprin (Imurel) (brukes for å «spare» steroider), men dette er behandling som vanligvis gir mer bivirkninger. Også behandling med mykofenolatmofetil (CellCept), ev. med kombinasjon av prednisolon, oppgis som et mulig behandlingsalternativ. Ifølge kliniske eksperter som Legemiddelverket har vært i kontakt med, er dette behandling som i liten grad blir brukt i norsk klinisk praksis.

3.3.2 Behandling med satralizumab

- *Indikasjon*

Satralizumab er indisert som monoterapi eller i kombinasjon med immunsuppressiv terapi til behandling av nevromyelitt optisk spektrumforstyrrelse (*neuromyelitis optica spectrum disorder*) (NMOSD) hos voksne pasienter og ungdommer fra 12-års alder som er seropositive for anti-akvaporin-4 IgG (AQP4-IgG).

- *Virkningsmekanisme*

Satralizumab er et rekombinant humanisert immunglobulin G₂ (IgG₂) monoklonalt antistoff (mAb) som binder seg til løselig og membranbunden human interleukin-6-reseptor (IL-6R), og hemmer IL-6 nedstrøms signalveier.

IL-6-nivåer er økt i cerebrospinalvæsken og i serum hos pasienter med NMOSD i perioder med sykdomsaktivitet. IL-6-funksjoner er satt i sammenheng med patogenesen ved NMOSD. Dette inkluderer B-celleaktivering, differensiering av B-celler til plasmablaste, produksjon av patologiske autoantistoffer mot for eksempel AQP4, et vannkanalprotein som hovedsakelig uttrykkes av astrocytter i CNS, aktivering og differensiering av Th17-celler, hemming av T-regulatoriske celler og endringer i permeabiliteten til blod-hjernebarrieren.

- *Dosering*

Satralizumab kan brukes som monoterapi eller i kombinasjon med orale kortikosteroider, azatioprin eller mykofenolatmofetil. Dosering for ungdom ≥ 12 år med kroppsvekt ≥ 40 kg og for voksne pasienter er den samme. Sikkerhet og effekt av satralizumab hos barn med kroppsvekt < 40 kg har ennå ikke blitt fastslått (finnes ingen tilgjengelige data).

Den anbefalte metningsdosen er 120 mg som subkutan (s.c.) injeksjon hver 2. uke de første tre gangene legemidlet administreres (første dose ved uke 0, andre dose ved uke 2, og tredje dose ved uke 4). Den anbefalte vedlikeholdsdosen er 120 mg som subkutan (s.c.) injeksjon hver 4. uke. Satralizumab 120 mg administreres med ei ferdigfylt sprøyte til engangsbruk og hele innholdet (1 ml) i den ferdigfylte sprøyta skal administreres.

- *Bivirkninger*

De hyppigst rapporterte observerte bivirkningene er: hodepine (19,2 %), artralgi (13,5 %), nedsatt antall hvite blodceller (13,5 %), hyperlipidemi (13,5 %) og injeksjonsrelaterte reaksjoner (12,5 %).

For utfyllende informasjon om satralizumab henvises det til preparatomtalen til Enspryng (6).

3.3.3 Plassering av satralizumab i behandlingstilbudet

Ifølge kliniske eksperter som Legemiddelverket har vært i kontakt med, vil satralizumab være et behandlingsalternativ dersom pasienten har ny sykdomsaktivitet til tross for behandling med rituksimab (dvs. rituksimab ikke er effektivt; ved behandlingssvikt). I slike situasjoner anses kombinasjonsbehandling med steroider og azatioprin ikke å være mer effektiv enn behandling med rituksimab. Satralizumab vil også kunne brukes hos pasienter som har bivirkninger av rituksimab (f.eks. serumsyke, antistoffer) og/eller har andre kontraindikasjoner mot behandling med rituksimab. Det finnes per i dag ikke noe godt andrevalg ved behandlingssvikt på rituksimab. En av klinikerne som Legemiddelverket har vært i kontakt med, angir også at satralizumab vil kunne være et alternativ til rituksimab som førstelinjebehandling. Det er imidlertid ikke gjort noen direkte eller indirekte sammenlikninger mellom satralizumab og rituksimab som understøtter dette.

4 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON

Studiene som danner dokumentasjonsgrunnlaget for denne metodevurderingen, er studiene SAKuraSky (7) og SAKuraStar (8). SAKuraSky er en randomisert (1:1), dobbeltblindet, fase III-studie i pasienter med NMOSD, hvor satralizumab sammenliknes mot placebo, med tillegg av immunsuppressiv behandling (IST) i begge behandlingsgrupper. SAKuraStar er en randomisert (2:1), dobbeltblindet, fase III-studie i pasienter med NMOSD, hvor satralizumab monoterapi sammenliknes mot placebo. Pasientene i SAKuraStar-studien var enten behandlingsnaive eller hadde seponert tidligere immunsuppressiv behandling forut for inklusjon i studien. Begge studiene har en påfølgende åpen forlengelsesperiode (OLE), hvor alle pasienter får behandling med satralizumab (også tidligere placebo-behandlede pasienter). De to studiene er oppsummert i Tabell 1 og Tabell 2 under.

SAKuraSky-studien:

Tabell 1: Oversikt over SAKuraSky-studien (7)

Studie	SAKuraSky (BN40898); NCT02028884; EudraCTnr. 2013-003752-21
Design	Internasjonal, multisenter, randomisert (1:1), dobbeltblindet, placebo-kontrollert, fase III studie, med en påfølgende åpen forlengelsesperiode (OLE)
Populasjon	Pasienter (n=83) med <i>neuromyelitis optica</i> (NMO)/ <i>neuromyelitis optica spectrum disorder</i> (NMOSD), som var seropositive eller seronegative for AQP4-IgG. Minst 2 tilfeller med tilbakefall av sykdommen («relapse») i de to forutgående årene før screening, og minst ett av tilbakefallene i løpet av de siste 12 mnd. forut for screening. Alder: 12-74 år EDSS-score: 0-6,5
Intervensjon	Satralizumab 120 mg som subkutan (s.c.) injeksjon ved uke 0, 2 og 4, deretter hver 4. uke (Q4W) gjennom den dobbeltblindete delen av studien (n=41). I tillegg fikk pasientene immunsuppressiv behandling (IST) med azatioprin (≤ 3 mg/kg/dag), mykofenolatmofetil (≤ 3000 mg/dag) og/eller orale kortikosteroider (≤ 15 mg/dag prednisolon-ekvivalent) i stabile doser (i minst 8 uker forut for baseline) og gitt underveis i studien (dobbeltblindet del). IST ble gitt som monoterapi til voksne pasienter, mens kombinasjonsbehandling var tillatt for pasienter i alderen 12-17 år. I den åpne forlengelsesfasen av studien får alle pasientene behandling med satralizumab, med eller uten tillegg av IST.
Komparator	Placebo som subkutan (s.c.) injeksjon ved uke 0, 2 og 4, deretter hver 4. uke (Q4W) gjennom den dobbeltblindete delen av studien (n=42). I tillegg fikk pasientene immunsuppressiv behandling (IST), som angitt over for intervensjonsgruppen.

	I den åpne forlengelsesfasen av studien får alle pasientene behandling med satralizumab, med eller uten tillegg av IST.
Primært endepunkt	Tid til første protokolldefinerte tilbakefall (nytt eller forverret objektivt, neurologisk symptom, med varighet på mer enn 24 timer, som ikke kunne tilskrives andre forhold) i den dobbeltblindete delen av studien, vurdert av en uavhengig «Clinical Endpoint Committee» (CEC) som var blindet for hvilken behandling pasienten fikk. Tilbakefall ble definert som en på forhånd spesifisert forverring av EDSS- og FSS-kriterier evaluert innen 7 dager etter at pasienten rapporterte symptomer (vurdert som tilbakefall).
Sekundære endepunkter	Endring fra baseline til uke 24 i bl.a.: - VAS smertescore (score 0-100; høyere score indikerer mer smerte) - FACIT-Fatigue score (score 0-52; lavere score indikerer mer fatigue) - SF-36 (score 0-100; lavere score indikerer lavere funksjonsevne) - EQ-5D Sikkerhet (bivirkninger)

EDSS: Expanded Disability Status Scale; EQ-5D: EuroQol-5 Dimensions; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; FSS: Functional System Score»; IST: immunsuppressiv behandling; SF-36: Short Form Health Survey-36 item; VAS: Visual Analogue Scale

Den dobbeltblindete delen av SAKuraSky-studien ble avsluttet etter at et predefinert antall hendelser med protokolldefinert tilbakefall av sykdommen («relapse») ble observert (hendelsesdrevet). Median behandlingsvarighet i den dobbeltblindete delen av studien var 107,4 uker (spredning: 2-224 uker) i satralizumab-gruppen og 32,5 uker (spredning: 0-180 uker) i placebo-gruppen. Studien viste at satralizumab reduserte forekomsten av sykdomstilbakefall hos pasientene sammenliknet med placebo (med tillegg av immunsuppressiv behandling i begge grupper). Sykdomstilbakefall forekom hos 8 av 41 pasienter (20 %) i satralizumab-gruppen og hos 18 av 42 pasienter (43 %) i placebo-gruppen (hazard ratio: 0,38; 95 % KI: 0,16-0,88; p=0,02). Andel pasienter uten sykdomstilbakefall etter 48 uker var 89 % i satralizumab-gruppen og 66 % i placebo-gruppen, mens tilsvarende andel etter 96 uker var 78 % og 59 % i henholdsvis satralizumab- og placebo-gruppen. Årlig tilbakefallsrate (ARR) i løpet av den dobbeltblindete delen av studien var 0,11 (95 % KI: 0,05-0,21) i satralizumab-gruppen og 0,32 (95 % KI: 0,19-0,51) i placebo-gruppen (hazard ratio: 0,34; 95 % KI: 0,15-0,77).

Blant de 55 pasientene som var seropositive for AQP4-IgG, fikk 3 av 27 pasienter (11 %) i satralizumab-gruppen og 12 av 28 pasienter (43 %) i placebo-gruppen sykdomstilbakefall (hazard ratio: 0,21; 95 % KI: 0,06-0,75). Blant de 28 pasientene som var seronegative for AQP4-IgG, fikk 5 av 14 pasienter (36 %) i satralizumab-gruppen og 6 av 14 pasienter (43 %) i placebo-gruppen sykdomstilbakefall (hazard ratio: 0,66; 95 % KI: 0,20-2,24).

Det ble ikke vist noen klinisk signifikant effektforskjell av satralizumab sammenliknet med placebo på smerte eller fatigue. Forskjellen mellom gruppene i endring fra baseline til uke 24 i gjennomsnittlig VAS smertescore var 4,08 (95 % KI: -8,44 til 16,61; p=0,52). Tilsvarende var forskjellen mellom gruppene i endring fra baseline til uke 24 i gjennomsnittlig FACIT-F score -3,10 (95 % KI: -8,38 til 2,18).

Antall bivirkninger («*adverse events*»; AE) registrert i den dobbeltblindete delen av SAKuraSky-studien var 485,2 hendelser per 100 pasientår i satralizumab-gruppen og 514,3 hendelser per 100 pasientår i placebo-gruppen. Det var en større andel av pasientene som tilhørte placebo-gruppen som valgte å avslutte studien før tiden sammenliknet med pasientene som tilhørte satralizumab-gruppen, og av disse var det 3 pasienter (7 %) i satralizumab-gruppen og 5 pasienter (12 %) i placebo-gruppen som seponerte behandlingen som følge av bivirkninger (AE). Det var imidlertid ingen vesentlig forskjell i forekomst av alvorlige uønskede medisinske hendelser («*serious adverse events*»; SAE) mellom de to behandlingsgruppene (satralizumab: 7 pasienter [17 %]; placebo: 9 pasienter [21 %]).

SAkuraStar-studien:

Tabell 2: Oversikt over SAKuraStar-studien (8)

Studie	SAkuraStar (BN40900); NCT02073279; EudraCTnr. 2015-005431-41
Design	Internasjonal, multisenter, randomisert (2:1), dobbeltblindet, placebo-kontrollert, fase III studie, med en påfølgende åpen forlengelsesperiode (OLE)
Populasjon	Pasienter (n=95) med <i>neuromyelitis optica</i> (NMO)/ <i>neuromyelitis optica spectrum disorder</i> (NMOSD), som var seropositive eller seronegative for AQP4-IgG. Minst ett dokumentert tilfelle med attack eller sykdomstilbakefall («relapse») i de siste 12 mnd. forut for screening. Pasientene var enten behandlingsnaive eller hadde seponert tidligere immunsuppressiv behandling en viss tid forut for inklusjon i studien (avhengig av type behandling) (kortikosteroider kun tillatt som «rescue»-behandling ved sykdomstilbakefall). Alder: 18-74 år EDSS-score: ≤6,5
Intervensjon	Satralizumab 120 mg som subkutan (s.c.) injeksjon ved uke 0, 2 og 4, deretter hver 4. uke (Q4W) gjennom den dobbeltblindete delen av studien (n=63). I den åpne forlengelsesfasen av studien får alle pasientene behandling med satralizumab.
Komparator	Placebo som subkutan (s.c.) injeksjon ved uke 0, 2 og 4, deretter hver 4. uke (Q4W) gjennom den dobbeltblindete delen av studien (n=32). I den åpne forlengelsesfasen av studien får alle pasientene behandling med satralizumab.
Primært endepunkt	Tid til første protokolldefinerte tilbakefall (nytt eller forverret objektivt, neurologisk symptom, med varighet på mer enn 24 timer, som ikke kunne tilskrives andre forhold) i den dobbeltblindete delen av studien, vurdert av en uavhengig «Clinical Endpoint Committee» (CEC) som var blindet i forhold til hvilken behandling pasienten fikk. Tilbakefall ble definert som en på forhånd spesifisert forverring av EDSS- og FSS-kriterier evaluert innen 7 dager etter at pasienten rapporterte symptomer.
Sekundære endepunkter	Endring fra baseline til uke 24 i: - VAS smertescore (score 0-100; høyere score indikerer mer smerte)

	<ul style="list-style-type: none"> - FACIT-Fatigue score (score 0-52; lavere score indikerer mer fatigue) <p>En rekke andre sekundære parametere, bl.a.:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Andel pasienter uten sykdomstilbakefall - Årlig tilbakefallsrate (ARR) - SF-36 (score 0-100; lavere score indikerer lavere funksjonsevne) - EQ-5D Sikkerhet (bivirkninger)
--	--

ARR: Annualized Relapse Rate; EDSS: Expanded Disability Status Scale; EQ-5D: EuroQol-5 Dimensions; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; FSS: Functional System Score»; SF-36: Short Form Health Survey-36 item; VAS: Visual Analogue Scale

Den dobbeltblindete delen av SAKuraStar-studien var planlagt avsluttet etter at et predefinert antall hendelser med protokolldefinert tilbakefall av sykdommen («relapse») ble observert (hendelsesdrevet), eller maksimum 1,5 år etter at siste pasient ble randomisert i studien, avhengig av hva som inntraff først. Median behandlingsvarighet i den dobbeltblindete delen av studien var 92,3 uker (spredning: 0-202 uker) i satralizumab-gruppen og 54,6 uker (spredning: 2-216 uker) i placebo-gruppen. Studien viste at satralizumab reduserte forekomsten av sykdomstilbakefall hos pasientene sammenliknet med placebo. Sykdomstilbakefall forekom hos 19 av 63 pasienter (30 %) i satralizumab-gruppen og hos 16 av 32 pasienter (50 %) i placebo-gruppen (hazard ratio: 0,45; 95 % KI: 0,23-0,89; p=0,018). Andel pasienter uten sykdomstilbakefall etter 48 uker var 76 % i satralizumab-gruppen og 62 % i placebo-gruppen, mens tilsvarende andel etter 96 uker var 72 % og 51 % i henholdsvis satralizumab- og placebo-gruppen. Årlig tilbakefallsrate (ARR) i løpet av den dobbeltblindete delen av studien var 0,17 (95 % KI: 0,10-0,26) i satralizumab-gruppen og 0,41 (95 % KI: 0,24-0,67) i placebo-gruppen (hazard ratio: 0,41; 95 % KI: 0,21-0,79).

Blant de 64 pasientene som var seropositive for AQP4-IgG, fikk 9 av 41 pasienter (22 %) i satralizumab-gruppen og 13 av 23 pasienter (57 %) i placebo-gruppen sykdomstilbakefall (hazard ratio: 0,26; 95 % KI: 0,11-0,63). Blant de 31 pasientene som var seronegative for AQP4-IgG, fikk 10 av 22 pasienter (46 %) i satralizumab-gruppen og 3 av 9 pasienter (33 %) i placebo-gruppen sykdomstilbakefall (hazard ratio: 1,19; 95 % KI: 0,30-4,78).

Det ble ikke vist noen klinisk signifikant effektforskjell av satralizumab sammenliknet med placebo på smerte eller fatigue. Forskjellen mellom gruppene i endring fra baseline til uke 24 i gjennomsnittlig VAS smertescore var 3,21 (95 % KI: -5,09 til 11,52; p=0,44). Tilsvarende var forskjellen mellom gruppene i endring fra baseline til uke 24 i gjennomsnittlig FACIT-F score 2,11 (95 % KI: -1,01 til 5,22).

Antall bivirkninger («*adverse events*»; AE) registrert i den dobbeltblindete delen av SAKuraStar-studien var 473,9 hendelser per 100 pasientår i satralizumab-gruppen og 495,2 hendelser per 100 pasientår i placebo-gruppen. En pasient fra hver behandlingsgruppe valgte å seponere behandlingen før tiden pga. bivirkninger (AE). Det var ingen vesentlig forskjell i forekomst av alvorlige uønskede medisinske hendelser («*serious adverse events*»; SAE) mellom de to behandlingsgruppene (satralizumab: 12 pasienter [19 %]; placebo: 5 pasienter [16 %]).

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

Legemiddelverket vurderer at innsendt klinisk dokumentasjon er tilstrekkelig for metodevurderingen. Studielengden var imidlertid kort (median behandlingsvarighet i den dobbeltblindete delen av Sakura-Sky-studien var 107,4 uker i satralizumab-gruppen), sett i forhold til det kroniske og progredierende sykdomsforløpet ved NMOSD. Langtids effekt- og sikkerhetsdata er derfor noe usikre og vil måtte tolkes med forsiktighet. Resultater fra eventuelle fase IV-studier vil være av stor interesse med hensyn til sikkerhet og langtidseffekt.

5 KOSTNADSEFFEKTIVITET

Legemiddelverkets vurdering er basert på en helseøkonomisk analyse utført av Roche. I den helseøkonomiske analysen (firmaets hovedanalyse) sammenliknes satralizumab med tillegg av immun-suppressiv behandling (IST) mot IST alene i en kostnad-per-QALY-analyse (CUA). Den helseøkonomiske modellen beregner kostnader per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og kostnad per vunnet leveår.

I Roche sin hovedanalyse er det lagt til grunn effektdata fra en subgruppe i SAKuraSky-studien, som er avgrenset til pasienter som er seropositive for AQP4-IgG, i tråd med godkjent indikasjon. Pasientene mottar satralizumab + IST og sammenlignes med pasienter som mottar placebo + IST. Resultater fra hovedanalysen til Roche, når dagens legemiddelpriser basert på apotekenes maksimale utsalgspris (AUP) uten merverdiavgift er lagt til grunn, er som følger:

7 431 365 NOK per vunnet QALY

53 025 110 NOK per vunnet leveår

Etter kontakt med kliniske eksperter, mener Legemiddelverket at det også kan være relevant å se på resultater fra SAKuraStar-studien, ettersom satralizumab vil kunne være aktuelt å gi som monoterapi til enkelte pasienter i norsk klinisk praksis. I den helseøkonomiske analysen er det mulig å velge data fra SAKuraStar begrenset til samme subgruppe som definert i hovedanalysen (AQP4-IgG seropositive). Resultatene fra denne analysen, når dagens legemiddelpriser basert på maksimal AUP uten mva. er lagt til grunn, er som følger:

14 542 637 NOK per vunnet QALY

170 860 399 NOK per vunnet leveår

Legemiddelverket har ikke validert firmaets modell og/eller antakelser benyttet i analysene, men ser flere utfordringer. Imidlertid, etter en gjennomgang av nåværende dokumentasjonsgrunnlag, konkluderer Legemiddelverket med at prioriteringskriteriene ikke er oppfylt med dagens prisnivå (maksimal AUP) for satralizumab. Gitt dagens pris for satralizumab, er merkostnad per vunnet QALY langt over vanlig grense for betalingsvillighet.

6 BUDSJETTKONSEKVENSER

Budsjettvirkningen for år 1-5 etter innføring, basert på antagelsen om at metoden vil bli anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene og ev. implementert i retningslinjene til Helsedirektoratet, er beregnet.

Pasientestimat

Kliniske eksperter som Legemiddelverket har vært i kontakt med antar at det vil tilkomme 3-5 nye AQP4-positive NMOSD-pasienter årlig. I tillegg anslås det at det vil være 3 pasienter årlig som vil ha behov for å bytte over til satralizumab på grunn av ikke tilfredsstillende effekt av rituksimab.

Det kliniske fagmiljøet mener også at på grunn av etterslep på diagnostisering, bedre analysemetoder og bedre behandlingsmuligheter, vil trolig flere pasienter bli diagnostisert med NMOSD de neste årene. Det tas derfor høyde for at ytterligere 3 pasienter i året vil bli diagnostisert med AQP4-positiv NMOSD over de 3 første årene.

Legemiddelverket har lagt til grunn innspillene fra kliniske eksperter for å anslå totalt antall pasienter som kan forventes å bli aktuelle for behandling med satralizumab, basert på godkjent indikasjonordlyd i preparatomtalen. Behandling med satralizumab vil bli kontinuert så lenge pasienten oppnår klinisk respons, eller til det oppstår bivirkninger som gjør at behandlingen må seponeres.

Pasientantallet lagt til grunn i budsjettberegningene for den kommende femårsperioden er presentert i Tabell 3 og Tabell 4.

Tabell 3: Akkumulert antall pasienter (scenario +3 nydiagnostiserte pasienter årlig) som er aktuelle for behandling med satralizumab over den neste femårsperioden

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Nydiagnostiserte pasienter (+3 pasienter årlig)	3	6	9	12	15
Pasienter som bytter fra rituksimab til satralizumab (+3 pasienter årlig)	3	6	9	12	15
Nye pasienter pga. etterslep på diagnostisering, bedre analysemetoder og bedre behandlingsmuligheter (+3 pasienter i 3 år)	3	6	9	9	9
Totalt antall pasienter	9	18	27	33	39

Tabell 4: Akkumulert antall pasienter (scenario +5 nydiagnostiserte pasienter årlig) som er aktuelle for behandling med satralizumab over den neste femårsperioden

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Nydiagnostiserte pasienter (+5 pasienter årlig)	5	10	15	20	25
Pasienter som bytter fra rituksimab til satralizumab (+3 pasienter årlig)	3	6	9	12	15
Nye pasienter pga. etterslep på diagnostisering (+3 pasienter i 3 år)	3	6	9	9	9
Totalt antall pasienter	11	22	33	41	49

Legemiddelkostnader

De årlige kostnadene for behandling med satralizumab ved aktuell indikasjon er beregnet ut ifra maks AUP inklusiv mva. Anbefalt dosering er beskrevet i preparatomtalen til satralizumab (6). Årlige behandlingskostnader, for første og påfølgende år, presenteres i Tabell 5.

Tabell 5: Årlige behandlingskostnader etter anbefalt dosering i preparatomtalen. Kostnader oppgitt som maksimal AUP inklusiv mva.

Preparat	Enhetskostnad	Dosering	Årlig behandlingskostnad*
Enspryng (satralizumab)	113 373 NOK (120 mg injeksjonsvæske)	Oppstartsdosering: 120 mg ved uke 0, 2 og 4	Første år: 1 592 252 NOK
		Vedlikeholdsdosering: 120 mg hver 4. uke	Påfølgende år: 1 478 879 NOK

*Det legges til grunn at et år har 52.18 uker

Budsjettvirkning

Satralizumab (Enspryng) antas å bli gitt i tillegg til eksisterende immunsuppressiv behandling (IST), eller som monoterapi for pasienter som har fått IST-behandlingen seponert (der dette er mulig). Det legges til grunn at satralizumab ikke foretrenger annen behandling, og kostnadene for innføring presenteres derfor som totale årlige behandlingskostnader på gruppenivå. Den estimerte budsjettvirkningen ved innføring av metoden, gitt pasientestimatet presentert i Tabell 3 og Tabell 4, er presentert i Tabell 6.

Tabell 6: Forventet budsjettvirkning av satralizumab ved aktuell indikasjon, presentert med høyt og lavt scenario på bakgrunn av innspill fra kliniske eksperter (maksimal AUP inkl. mva.)

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Satralizumab innføres: scenario +3 nydiagnostiserte pasienter årlig	14 330 265,37	27 640 173,75	40 950 082,12	49 483 235,37	58 356 507,62
Satralizumab innføres: scenario +5 nydiagnostiserte pasienter årlig	17 514 768,79	33 782 434,58	50 050 100,37	61 541 011,03	73 372 040,70

Budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk satralizumab vil ligge på mellom 58 og 73 millioner NOK i det femte budsjettåret (maksimal AUP inkl. mva.). Kostnadene kan fortsette å øke etter det femte året, avhengig av pasientantall og gjennomsnittlig behandlingstid per pasient. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

7 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING/KONKLUSJON

I metodevurderinger blir nye intervensjoner i helsetjenesten vurdert etter de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Prioriteringskriteriene vurderes samlet og veies mot hverandre. Dette medfører at jo mer alvorlig tilstanden er som den nye intervensjonen skal behandle, jo høyere ressursbruk kan aksepteres med hensyn til den forventede nytten av intervensjonen. Kvaliteten og usikkerheten i det underliggende dokumentasjonsgrunnlaget og forventede budsjettvirkninger av innføring inngår i den totale vurderingen av intervensjonen.

I denne metodevurderingen har Legemiddelverket gjort en forenklet vurdering av om kostnadene ved behandling med satralizumab (Enspryng), til behandling av pasienter med *neuromyelitis optica spectrum disorders* (NMOSD), kan forventes å stå i et rimelig forhold til den forventede effekten, gitt sykdommens alvorlighet. Legemiddelverkets vurdering er basert på en helseøkonomisk analyse utført av Roche, der satralizumab med tillegg av immunsuppressiv behandling (IST) sammenliknes mot IST alene i en kostnad-per-QALY-analyse (CUA). I Roche sin hovedanalyse er merkostnad for satralizumab med tillegg av IST sammenliknet med IST alene ca. 7,4 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY), når legemiddelpris er basert på maksimal AUP eks. mva.

Legemiddelverket har, etter en helhetsvurdering, konkludert med at det ikke er hensiktsmessig å gjennomføre en validering og vurdering og av innsendt kostnad-nytte-analyse fra Roche, ettersom en gjennomgang av saken viser at prioriteringskriteriene åpenbart ikke er oppfylt med dagens prisnivå (maksimal AUP) for satralizumab. Gitt dagens pris for satralizumab, er merkostnad per vunnet QALY langt over vanlig grense for betalingsvillighet. Legemiddelverket mener denne forenklete tilnærmingen er tilstrekkelig for å vurdere om prioriteringskriteriene i denne saken er oppfylt med dagens prisnivå for satralizumab.

Satralizumab er tilkjent status som «orphan medicinal product» (dvs. legemiddel for en sjelden sykdom) for indikasjonen NMOSD (27.06.2016). Legemiddelverket har vurdert om satralizumab til behandling av NMOSD hos voksne pasienter og ungdommer fra 12-års alder oppfyller de tre veiledende kriteriene for ordningen for særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand¹ (9). Et av kriteriene for å bli omfattet av ordningen er svært høy alvorlighet av tilstanden (alvorlighetsgrad målt ved absolutt prognosetap [APT] tilsvarer minimum cirka 30 tapte gode leveår [QALYs]). Roche har i denne metodevurderingen beregnet APT til 11,6 QALYs, basert på data fra SAKuraSky-studien. I Legemiddelverkets tilleggsanalyse, dersom data fra SAKuraStar-studien legges til grunn, blir APT beregnet til 6,8 QALYs. Et annet kriterium for å bli omfattet av ordningen er at det er stor forventet nytte av legemidlet (forventet nytte av den aktuelle behandlingen er betydelig og minimum cirka 2 vunnet gode leveår [QALYs] sammenliknet med standard behandling). Roche har beregnet denne til 1,6 QALYs. Begge disse kriteriene,

¹ En ordning for hurtig metodevurdering av legemidler for særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand. Prioriteringsmeldingen sier at ved hurtig metodevurdering av slike legemidler kan det aksepteres et lavere krav til dokumentasjon og/eller en høyere ressursbruk for enkelte tiltak sammenliknet med andre tiltak.

i tillegg til at det skal dreie seg om en særskilt liten pasientgruppe, skal som et utgangspunkt være oppfylt for at et legemiddel skal kunne vurderes iht. ordningen.

Estimerte årlige budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett er anslått til mellom 58 og 73 millioner NOK i det femte budsjettåret (maksimal AUP inkl. mva.). Kostnadene kan fortsette å øke etter det femte året, avhengig av pasientantall og gjennomsnittlig behandlingsslengde per pasient. Budsjettberegningene er imidlertid usikre og forenklete.

Konklusjon:

I denne saken har Legemiddelverket gjort en pragmatisk tilnærming ved å benytte hovedanalysen til Roche uten at denne er validert eller vurdert. For at satralizumab skal kunne vurderes å oppfylle prioriteringskriteriene må legemiddelprisen for satralizumab minst ned på et nivå som gjør at hovedanalysen til Roche kan anses som kostnadseffektiv.

Statens legemiddelverk, 02-03-2022

Elisabeth Bryn
Enhetsleder

Elin H. J. Bjørnhaug
Victoria Richardsdottir Fife
Hana Mikami Salyga
Heidi Werner Holter
(Saksutredere)

REFERANSER

1. Kvistad SAS, Wergeland S, Torkildsen Ø, Myhr K-M, Vedeler CA. Neuromyelitis optica. Tidsskr Nor Legeforen. 2013;133(19):2057-61.
2. NEL-Nevrologi. Nevromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) legehåndboka.no: Norsk Helseinformatikk AS; 2021 [updated 15.11.2021. Available from: <https://nevrologi.legehandboka.no/handboken/sykdommer/demyeliniserende-sykdommer/andre-demyeliniserende/neuromyelitis-optica-nmonevromyelitis-optica-spectrum-disorders-nmosd/>.
3. Sellner J, Boggild M, Clanet M, Hintzen RQ, Illes Z, Montalban X, et al. EFNS guidelines on diagnosis and management of neuromyelitis optica. Eur J Neurol 2010;17(8):1019-32.
4. Trebst C, Jarius S, Berthele A, Paul F, Schippling S, Wildemann B, et al. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: Recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). J Neurol. 2014; 261:1-16.
5. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. Neurology 2015;85(2):177-89.
6. Statens legemiddelverk. Preparatomtale: Enspryng (satralizumab) [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enspryng-epar-product-information_no.pdf.
7. Yamamura T, Kleiter I, Fujihara K, Palace J, Greenberg B, Zakrzewska-Pniewska B, et al. Trial of Satralizumab in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. N Engl J Med. 2019;381(22):2114-24.
8. Traboulsee A, Greenberg BM, Bennett JL, Szczechowski L, Fox E, Shkrobot S, et al. Safety and efficacy of satralizumab monotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet Neurol. 2020;19(5):402–12.
9. Statens legemiddelverk. Notat 13.12.2017: Ordning for hurtig metodevurdering av legemidler for særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand - Gyldig fra 01.01.2018. 2017 13.12.2017.

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT

Først og fremst vil vi takke Legemiddelverket for arbeidet med metodevurderingen og dialogen i forkant av dette. Vi har stor forståelse for at Legemiddelverket valgte å gjøre en forenklet vurdering i denne saken.

I likhet med Legemiddelverket sendte også Roche innspill til metodevarselet der vi argumenterte for et forenklet metodeløp da vi allerede på dette tidspunktet antok at ICER ville kunne bli høy gitt relevante komparatorer i Norge.

Roche valgte allikevel å levere bestilt dokumentasjon (kost-nytte vurdering) da det ikke finnes godkjente on-label alternativer til behandling av NMOSD i Norge og klinikere informerte om at det er et medisinsk udekket behov for gode behandlingsalternativer til NMOSD, noe som også går fram av metodevurderingen.

Klinikere vi var i kontakt med før innsending av dokumentasjon anslo volumet til å være vesentlig lavere enn beskrevet i metodevurderingen fra SLV, og også innenfor området som kan betegnes å være en særskilt liten pasientgruppe.

Vi leser av rapportutkastet at det har tilkommet SLV ny informasjon i løpet av prosessen og at pasientanslaget og dermed også budsjettkonsekvensene ligger vesentlig høyere hvis man legger denne til grunn. Vi inkluderte ikke pasienter som er non-respondere eller ikke har tilstrekkelig effekt på rituksimab i vår dokumentasjonspakke da det ikke finnes dokumentasjon om sikkerhet eller effekt for disse pasientgruppene fra kliniske studier.

Det er også usikkert hvor mange pasienter dette dreier seg om da det ikke finnes et nasjonalt register for personer med NMOSD. Behandlingssvikt blir også definert ulikt av klinikere vi var i kontakt med, og vi baserte vårt estimat basert på tilbakemeldinger fra en bred representasjon av klinikere samt tilgjengelig litteratur på innsendelsestidspunktet.