

# Forslag om nasjonal metodevurdering

## Viktig informasjon – se på dette først og husk å krysse av!

- Innsendte forslag til nasjonale metodevurderinger vil bli publisert i sin helhet. Har du informasjon du mener ikke kan offentliggjøres, ta kontakt med sekretariatet før innsending. **Forslagsstiller er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet (kryss av):**
- Forslagsstiller har fylt ut punkt 18 nedenfor: «Interesser og eventuelle interessekonflikter» (kryss av):
- Dette skjemaet brukes for å sende inn forslag om metodevurdering på nasjonalt nivå i Nye metoder. Skjemaet gjelder ikke forslag om forskningsprosjekter. En metodevurdering er en type kunnskapsoppsummering, og for at en slik skal kunne utføres, behøves dokumentasjon eksempelvis fra gjennomførte kliniske studier. Manglende dokumentasjonsgrunnlag kan være en av årsakene til at Bestillerforum RHF ikke gir oppdrag om en metodevurdering.
- Hvis forslaget gjelder et medisinsk utstyr, er forlagsstiller kjent med dokumentet [Veiledende kriterier for håndtering av medisinsk utstyr i Nye metoder](#) (link) (kryss av):

## Opplysninger om forlagsstiller

Navn/kontaktperson	Linn Stockinger
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Biogen Norway AS
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	<a href="mailto:Linn.stockinger@biogen.com">Linn.stockinger@biogen.com</a> / 950 55 399
Dato for innsending av forslag	17. sept 2021

## Opplysninger om metoden som foreslås

### 1. Forslagstillers tittel på forslaget:\*

\*Denne kan endres under den videre behandlingen i systemet for Nye metoder:

Ny metodevurdering av natalizumab subkutan formulering (SC) til behandling av RRMS basert på oppdaterte kostnadseffektivitetsberegninger som inkluderer nye data for forlenget doseringsintervall.

### 2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Natalizumab SC har tidligere i år gjennomgått hurtig metodevurdering der beslutningsgrunnlaget tok utgangspunkt i en kostnadseffektivitetsanalyse gjennomført av Folkehelseinstituttet (FHI). Metoden fikk avslag i Beslutningsforum for nye metoder 31.05.2021. Biogen annonserte i august resultater fra en ny fase 3b-studie for natalizumab der effekten av et forlenget doseringsintervall ble undersøkt. Dataene, sammen med allerede praktisert utprøving av forlenget doseringsintervall i Norge, vil ha betydelig innvirkning på behandlingstkosten for natalizumab. Vi ønsker derfor å få gjennomført en ny metodevurdering for natalizumab SC basert på oppdaterte kostnadseffektivitetsberegninger fra FHI, som inkluderer de nye dataene.

3. Gi en kort begrunnelse for hvorfor det er viktig at metodevurderingen som foreslås bør gjennomføres:

Biogen annonserte i august 2021 resultater fra en ny fase 3b-studie for natalizumab der effekten av et forlenget doseringsintervall ble undersøkt. Dataene fra NOVA-studien viser at en økning i doseringsintervallet fra 4 til 6 uker for pasienter som behandles med natalizumab intravenøst (IV) resulterer i en like god behandlingseffekt, med en signifikant reduksjon i sannsynlighet for å utvikle PML, sammenliknet med 4 ukers doseringsintervall. Et skifte fra 4 til 6 ukers behandlingsintervall innebærer omtrent 33% reduksjon i årlig behandlingstkostnad, etter første behandlingsår. Pasientene i studien er behandlet med et 4 måneders doseringsintervall i minst 12 måneder før behandlingsintervallet endres til 6 uker. Selv om tilgjengelige data foreløpig er basert på IV er det ingen grunn til å tro at ikke det samme vil gjelde SC, da SC-formuleringen ble regulatorisk godkjent basert på ekvivalens med IV. Det pågår også en oppfølgingsstudie på subkutan formulering. Dataene fra NOVA studien forventes publisert i november 2021, men kan deles under konfidensialitet før den tid. Det søkes samtidig om en regulatorisk oppdatering av SmPC.

Vi foreslår altså at FHI oppdaterer sine kostnadseffektivitetsberegninger for natalizumab SC som sykdomsmodifiserende behandlinger for RRMS, da det forventes at disse dataene får betydelig innvirkning på kostnadseffektiviteten til natalizumab, både IV og SC. Kombinert med pristilbudet som foreligger og den rimeligere administrasjonsformen, antas det at SC-formuleringen vil være kostnadseffektiv i dagens praksis. Muligens også kostnadsbesparende, da det er nærliggende å tro at mange av pasientene som i dag behandles med natalizumab IV vil bytte over til subkutan behandling.

4. Foreslå hva som bør være hovedproblemstilling(er) for metodevurderingen, samt eventuelle underproblemstillinger. For deg som er kjent med «PICO (Patient, Intervention, Comparator, Outcome) -begrepet», inkluder gjerne tentativt forslag til PICO.\*

Per august 2021 har Biogen anslått at om lag 880 pasienter behandles med natalizumab IV som sykdomsmodifiserende behandling av RRMS i Norge. Biogen regner med at 40-50% av alle pasienter som behandles med natalizumab IV vil stå på natalizumab SC, ett år etter lansering.

I den hurtige metodevurderingen som ble gjennomført tidligere i år ble kostnadseffektiviteten til natalizumab SC beregnet opp mot både kladribin (Mavenclad) og rituximab. Biogen forstår det som at kladribin (Mavenclad) er hovedkomparator og foreslår oppdatert beregning basert på dette. Nye pasienter som kan være aktuelle for behandling med natalizumab SC antas blant annet å være pasienter som ikke oppnår ønsket respons med kladribin (Mavenclad).

\*PICO er et verktøy for å formulere presise problemstillinger i metodevurderingsarbeid. PICO er en forkortelse for Population/Problem – Intervention – Comparison – Outcome. PICO brukes til å presisere hvilken populasjon/problem som skal studeres, hvilke(t) tiltak (metode/behandling) som skal vurderes, hvilket tiltak det er naturlig å sammenligne med, og hvilke utfall/endepunkter det er relevant å måle/vurdere. PICO er viktig for planlegging og gjennomføring av en metodevurdering.

5. Kort beskrivelse av dagens tilbud (Hvilken metode brukes nå? Status for metoden (gir kurativ behandling, forlenget levetid etc.) Vil metoden som foreslås vurdert erstatte eller komme i tillegg til dagens tilbud?)

Natalizumab SC antas å ha identisk effekt som natalizumab IV (Ref PK/PD studier). Det innebærer at natalizumab SC skal benyttes til behandling av pasienter med høyaktiv MS. Sikkerhets- og bivirkningsprofil er også identisk mellom natalizumab SC og IV.

Subkutan administrasjon medfører en betydelig redusert administrasjonstid sammenlignet med intravenøs administrasjon. For noen pasienter vil det være aktuelt å få natalizumab SC på sitt lokale legekantor istedenfor å måtte reise til nærmeste sykehus med natalizumab-infusjonsavdeling. Med forlenget doseintervall er det også vist signifikant reduksjon i sannsynlighet for å utvikle PML, sammenliknet med 4-ukers intervalldosering.

- | 6. Forslaget gjelder:  | Ja                                  | Nei                                 |
|--|-------------------------------------|-------------------------------------|
| En metode som er aktuell for spesialisthelsetjenesten                  | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| En ny og innovativ metode  | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Et nytt bruksområde, eller en ny indikasjon for en etablert metode     | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| En sammenligning mellom flere metoder                                  | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Er metoden tatt i bruk?  | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Hvis ja – metode er tatt i bruk i klinisk praksis                      | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/>            |
| Hvis ja – metode er tatt i bruk innen forskning/utprøving              | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/>            |
| Revurdering/utfasing av en metode som er tatt i bruk i klinisk praksis | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |

Eventuelle kommentarer til bruken av metoden:

Forsøk med utvidet doseringsintervall for natalizumab varierer mellom 5-12 uker. Dette spennet ble for eksempel utforsket i RWE-studien TOUCH, mens NOVA-studien er gjort på ett spesifikk doseringsintervall hvor natalizumab er administrert hver 6 uke. Dette tilsvarer om lag 33% reduksjon i årlig behandlingskostnad etter første år på behandling. Vi forventer ikke at alle klinikere vil skifte til denne administrasjonsformen, eller at den passer for alle pasienter, men vi forventer at noen vil gjøre det, samt andre vil følge en mellomløsning. Vi foreslår derfor at FHI foretar en vurdering i samråd med kliniske eksperter om hvor utbredt de mener denne praksisen er/blir, og gjøre en gjennomsnittsberegning på hvor kostnadsbesparende dette blir på gruppenivå.

7. Hva omfatter metoden som foreslås (flere kryss mulig)?

- |                                    |                                     |
|------------------------------------|-------------------------------------|
| Legemiddel                         | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Medisinsk utstyr som er CE-merket* | <input type="checkbox"/>            |

\*Angi klassifisering og bruksområde:

- Medisinsk utstyr som ikke er CE-merket
- Prosedyre
- Screening
- Høyspesialiserte tjenester/nasjonale tilbud
- Organisatorisk oppsett av helsetjenesten
- Annet (beskriv)

8. Finansieringsansvar Ja      Nei
- Har spesialisthelsetjenesten et finansieringsansvar for metoden i dag?
- Vil spesialisthelsetjenesten kunne få finansieringsansvar for metoden?

Eventuelle kommentarer:

9. Er metoden omtalt i nasjonale faglige retningslinjer eller handlingsprogrammer utarbeidet av Helsedirektoratet? Ja      Nei
- 

Angi eventuelt hvilke og kommenter eventuelt behov for endringer:

Helsedirektoratets faglige retningslinjer for behandling av multippel sklerose:  
<https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/multippel-sklerose/sykdomsmodulerende-behandling-av-aktiv-inflammatorisk-multippel-sklerose-ms#pasienter-med-aktiv-inflammatorisk-multippel-sklerose-ms-definert-som-nylig-klinisk-attakk-eller-pavisning-av-nye-lesjoner-ved-mr-bor-tilbys-sykdomsmodulerende-legemiddelbehandling-praktisk>

10. Involverer metoden bruk av stråling (ioniserende/ikke-ioniserende)? Ja      Nei
- 

Angi eventuelt type strålekilde, utstyr og stråleeksponering:

11. Hvilke fagområde(r) gjelder metoden, og hvilke pasienter berøres? (Får metoden evt. også konsekvenser for andre grupper (som personell, pårørende?))

Multippel sklerose

12. Hvilke aspekter er relevante for metodevurderingen? (flere kryss mulig)

- Klinisk effekt
- Sikkerhet/bivirkninger
- Kostnader/ressursbruk

Kostnadseffektivitet	<input checked="" type="checkbox"/>
Organisatoriske konsekvenser	<input type="checkbox"/>
Etiske	<input type="checkbox"/>
Juridiske	<input type="checkbox"/>

13. Kommenter metoden som forslås vurdert mht. følgende punkter:

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Ifølge prioriteringsmeldingen skal sykdommens alvorlighetsgrad beregnes som absolutt prognosetap. Folkehelseinstituttet henviser i sin metodevurdering av natalizumab SC til alvorlighetsberegning for RRMS-pasienter som resulterer i absolutt prognosetap på ca. 32 gode leveår (QALYs). Det er å anse som svært alvorlig, da alt over 20 gode leveår antas å være i den alvorligste sykdomskategorien.

Forventet effekt

Natalizumab SC antas å ha identisk effekt og bivirkningsprofil som natalizumab IV

Sikkerhet og bivirkninger

Signifikant reduksjon i sannsynlighet for å utvikle PML ved 6 ukers doseringsintervall, sammenliknet med 4 ukers doseringsintervall.

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Basert på egne beregninger anslår Biogen at ca. 880 pasienter i Norge behandles med Tysabri IV. Anslaget er basert på informasjon fra helsepersonell om at enkelte pasienter behandles med utvidet doseringsintervall.

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Med et forlenget doseringsintervall kombinert med pristilbudet som foreligger og den rimeligere administrasjonsformen, antas det at innføring av SC-formuleringen muligens vil være kostnadsbesparende, da det er nærliggende å tro at mange av pasientene som i dag behandles med natalizumab IV vil bytte over til SC behandling.

14. Oppgi referanser til dokumentasjon om metodens effekt og sikkerhet (eks. tidligere metodevurderinger). (Inntil 10 sentrale referanser oppgis. Ikke send vedlegg nå.)

NOVA - Topplinje-resultater finnes i link: <https://investors.biogen.com/news-releases/news-release-details/biogen-announces-results-phase-3b-nova-study-evaluating-every> (Data kan deles på forespørsel under konfidensialitet frem til publikasjon).

DELIVER - Plavina et al. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26835603/>

REFINE - Trojano et al. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33821693/>

AFFIRM - Polman et al.

<https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa044397?articleTools=true>

TOUCH - Zhovtis et al

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7010325/pdf/NEUROLOGY2018939926.pdf>

TOP - Butzkueven et al. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7279201/pdf/jnnp-2019-322326.pdf>

Dersom dere ikke har tilgang til publikasjonene kan vi oversende på forespørsel.

15. Oppgi navn på produsenter/leverandører vedrørende metoden (dersom aktuelt/tilgjengelig):

Biogen Norway AS

16. Status for markedsføringstillatelse (MT) eller CE-merking: Når forventes MT- eller CE-merking? Eventuelt opplysning om planlagt tidspunkt for markedsføring.

MT for natalizumab SC ble gitt i mars 2021.

17. Fritekstrubrikk (Supplerende relevant informasjon, inntil 300 ord.)

18. Interesser og eventuelle interessekonflikter

Beskriv forslagstillers relasjoner eller aktiviteter som kan påvirke, påvirkes av eller oppfattes av andre å ha betydning for den videre håndteringen av metoden som foreslås metodevurdert. (Eksempler: Forslagsstiller har økonomiske interesser i saken. Forslagsstiller har eller har hatt oppdrag i forbindelse med, eller andre bindinger knyttet til metoden eller aktører som har interesser i metoden.)

Biogen er et internasjonalt bioteknologiselskap som utvikler og markedsfører legemidler innen forskjellige terapiområder.