

**Til:** Helse Nord RHF                      Fagdirektør   Geir Tollåli  
 Helse Vest RHF                         Fagdirektør   Baard-Christian Schem  
 Helse Sør-Øst RHF                      Fagdirektør   Jan Christian Frich  
 Helse Midt-Norge RHF                 Fagdirektør   Henrik Sandbu  
 Kopi: Fagdirektørsekretariatet v/ Hanne Husom Haukland, Helse Nord RHF

**Fra:** Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS)

**Dato:** 3. november 2020

Unntatt offentligheten, ihht. forvaltningsloven § 13, 1. ledd

## ID2019\_040 Siponimod til behandling av sekundær progressiv multipel sklerose (SPMS)

### Bakgrunn

Det vises til ID2019\_040 metodevurdering fra Legemiddelverket for siponimod til behandling av sekundær progressiv multipel sklerose (SPMS). Siponimod er en S1P reseptor modulator, og den kliniske effekten ved SPMS er vist i placebokontrollerte studier.

Indikasjonen til Mayzent er av EMA begrenset til pasienter med SPMS som fortsatt har aktiv sykdom (tilbakefall eller billediagnostiske funn som viser inflammatorisk aktivitet). INFB-1b er det eneste legemidlet som har eksplisitt indikasjon ved SPMS, men er lite brukt når sykdommen når denne fasen. Øvrige kjente S1P reseptor modulatorer (fingolimod og ozanimod) har indikasjon for attakkvis multipel sklerose (RRMS).

Novartis leverte en kostnad-nytte analyse basert på indirekte sammenligninger (MAIC og STC) av siponimod vs. interferon beta-1b (INFB-1b). I løpet av saksbehandlingen publiserte EUnetHTA en rapport der hensikten var å vurdere relativ effekt av siponimod opp mot flere aktuelle komparatorer. Legemiddelverket har tatt utgangspunkt i EUnetHTA rapporten for metodevurderingen. På grunn av manglende data, var sammenligning kun mulig mot INFB-1b. Legemiddelverket konkluderer, basert på EUnetHTA sin rapport, at det ikke er vist at siponimod har bedre effekt enn behandling med INFB-1b.

Novartis har 30.10.2020 etter prisforhandling tilbudt følgende priser for Mayzent:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl. mva.
532526	Tablett 0,25 mg, 12 stk	2 512,30	
098363	Tablett 0,25 mg, 120 stk	24 794,20	
414921	Tablett 2 mg, 28 stk	23 143,10	

Dette tilsvarer en årskostnad på ca. 301 600 NOK med maks AUP og [REDACTED] med tilbudt LIS-AUP avhengig av dosering. Dosering av siponimod avhenger av pasientens CYP2C9 genotype. Pasienter med genotype CYP2C9 \*3\*3 bør ikke bruke siponimod. Årskostnaden over er beregnet med dosering 1 mg daglig (genotypene CYP2C9 \*1\*3 og CYP2C9 \*2\*3) eller 2 mg daglig (øvrige CYP2C9 genotyper).



### Kostnadseffektivitet

Basert på vurderingen av innsendt dokumentasjon fra Novartis og vurdering av relativ effekt fra EUnetHTA, konkluderer Legemiddelverket i rapporten at nytten av siponimod ikke kan forventes å være større enn nytten av INFB-1b til pasienter med «aktiv» SPMS. Behandlingskostnad for siponimod kan derfor ikke være høyere enn for INFB-1b for at behandlingen skal være kostnadseffektiv.

For INFB-1b gjelder følgende priser (Betaferon):

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl. mva.
548121	Pulver og væske til inj, oppløsning, 250 mikrog/ ml, 15 sett	7 429,90	

Dette tilsvarer en årskostnad på [redacted] med tilbudt LIS-AUP. Årskostnaden er beregnet med dosering 0,25 mg (8 mill. IE), tilsv. 1 ml av den ferdig tilberedte oppløsningen, s.c. 1 gang annenhver dag i hht SPC. Behandlingskostnaden med siponimod er [redacted].  
[redacted] Nyttet av behandlingen er ikke vist å være høyere.

### Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har ikke beregnet budsjettkonsekvenser av siponimod dersom legemidlet blir besluttet tatt i bruk. Det er betydelig usikkerhet mht. hvilke legemidler som faktisk vil bli foretrekket. Novartis anslår at 667 pasienter kan ha «aktiv SPMS» (oppgitt i metodevurderingen).

Dersom man legger til grunn at 600 pasienter blir behandlet med siponimod i stedet for INFB-1b, med en forskjell i årlig behandlingskostnad mellom siponimod og INFB-1-b på [redacted] basert på LIS-AUP, medfører dette økt budsjettkostnad på [redacted] (600 pasienter).

### Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom siponimod blir besluttet tatt i bruk av Beslutningsforum 23. november, vil legemidlet kunne være tilgjengelig for forskrivning for SPMS 1. januar 2021.

### Informasjon om refusjon av siponimod (Mayzent) i andre land

I Sverige, UK og Skottland er siponimod også sammenlignet med INFB-1b ved SPMS.

I Sverige har siponimod refusjon for bruk ved SPMS, men kun der rituksimab ikke kan benyttes. TLV fant at siponimod var kostnadseffektivt vs. Extavia (INFB-1b, status som «midlertidig utgått» i Norge) med de aktuelle prisene ([https://www.tlv.se/download/18.69204a2c173163d796739713/1594036004865/bes200703\\_mayzent.pdf](https://www.tlv.se/download/18.69204a2c173163d796739713/1594036004865/bes200703_mayzent.pdf)). Dokumentet er datert 03.07.2020.

I Danmark foreligger protokoll for HTA (datert 18.05.2020), men Novartis har p.t. ikke sendt inn dokumentasjon (<https://medicinraadet.dk/igangvaerende-vurderinger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/siponimod-mayzent-sekundaer-progressiv-multipel-sklerose-spms>).

NICE (UK): Metodevurdering pågår, forventet beslutning i november 2020. Publiserte dokumenter (datert september 2020) tyder på at NICE vurderer at siponimod er kostnadseffektivt vs. INFB-1b med tilbudte priser i UK. I UK har Novartis en prisavtale med NHS (flat rabatt med et «patient access



scheme» <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10436/documents/final-appraisal-determination-document>).

SMC (Skottland) har også sammenlignet siponimod med INFB-1b. Novartis har også en avtale med NHSScotland som har gjort at siponimod er godkjent for bruk i Skottland (This advice applies only in the context of an approved NHSScotland Patient Access Scheme (PAS) arrangement delivering the cost-effectiveness results upon which the decision was based, or a PAS/list price that is equivalent or lower).

### Prosess

Mottatt underlag til forhandlingen fra Legemiddelverket	03.08.2020	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	13.08.2020	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt	30.10.2020	
Prisnotat ferdigstilt:	03.11.2020	
Saksbehandlingstid:	92 dager hvorav 78 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 14 dager.	

### Oppsummering

De kliniske studiene av siponimod samsvarer ikke med hvordan multippel sklerose blir behandlet i klinisk praksis. Den kliniske behandlingen av MS starter med behandling av RRMS, tar sikte på å unngå utvikling av SPMS, og opphører ikke ved SPMS så lenge det er inflammatorisk aktivitet. De kliniske studiene av legemidlet forutsetter bytte til siponimod for å behandle inflammatorisk aktivitet i starten av en sekundær progressiv fase av sykdommen. I henhold til metodevurderingsrapporten er det derfor uklart hva som er relevant pasientpopulasjon for siponimod, og usikkerhet om hva som er mest aktuell komparator for siponimod. Innsendt dokumentasjon gir ikke grunnlag for å vurdere om pasienter som i dag blir behandlet med andre sykdomsmodifiserende legemidler, vil ha nytte av å bytte til siponimod. Den eneste sammenligningen som har vært mulig å gjøre, var en indirekte sammenligning av siponimod vs. INFB -1b, som har samme indikasjon som Mayzent. Legemiddelverket konkluderer i sin rapport at nytten av siponimod ikke kan forventes å være større enn nytten av INFB-1b. [REDACTED]

Asbjørn Mack

Christina Kvalheim

Fagsjef

Rådgiver