

**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:** 4. mars 2020

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

### **ID2019\_142: Natalizumab (Tysabri) for undergrupper av pasienter med RRMS**

#### **Bakgrunn**

Beslutningsforum besluttet 18.11.2019, basert på fullstendig metodevurdering fra FHI (ID2018\_004), at bruken av natalizumab (Tysabri) skal begrenses til kun pasienter som allerede behandles med dette legemidlet. Det skal ikke startes ny behandling med natalizumab.

Det kliniske fagmiljøet, med støtte av referansegruppen ved Nasjonal kompetansetjeneste for MS, har i ID2019\_142 i ettertid foreslått metodevurdering av natalizumab i følgende subgrupper:

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

Saken (028-20) ble behandlet i Bestillerforum RHF 27.01.2020, der Sykehusinnkjøp fikk i oppdrag å «kontakte firmaene som produserer legemidlene og dersom firmaene reduserer prisen kontaktes Folkehelseinstituttet. Bestillerforum RHF ber da Folkehelseinstituttet oppdatere den helseøkonomiske modellen i den fullstendige metodevurderingen på RRMS (ID2018\_004) med nye beregninger».

#### **1) Komorbid autoimmun sykdom, som Crohns sykdom**

Det finnes ikke klinisk dokumentert effekt av natalizumab hos pasienter som både har Crohns sykdom (CD) og MS, men det foreligger flere studier i enten MS eller CD.

Natalizumab er ikke godkjent for behandling av Crohns sykdom i EU. Natalizumab (v/ Elan Pharma) søkte markedsføringstillatelse for behandling av Crohns sykdom i EU, men søknaden ble anbefalt avslått av CHMP, da effekten på vedlikeholdsbehandling var utilstrekkelig dokumentert i de fremlagte studiene, og risikoen for utvikling av alvorlig infeksjon (som PML) ikke sto i forhold til den dokumenterte nytten ved Crohns sykdom.

Natalizumab (Tysabri) er imidlertid godkjent i USA for behandling av CD, i tillegg til å ha godkjenning ved MS:

*Inducing and maintaining clinical response and remission in adult patients with moderately to severely active Crohn's disease with evidence of inflammation who have had an inadequate response*



*to, or are unable to tolerate, conventional CD therapies and inhibitors of TNF- $\alpha$ . Important Limitations: In CD, TYSABRI should not be used in combination with immunosuppressants or inhibitors of TNF- $\alpha$ .*

En systematisk oversiktsartikkel fra Cochrane<sup>1</sup> som inkluderer fem randomiserte, kontrollerte studier, konkluderer med at natalizumab har effekt ved induksjon og remisjon av CD hos noen pasienter med moderat til alvorlig aktiv CD. På grunn av muligheten for utvikling av sjeldne, men alvorlige bivirkninger som PML (progressiv multifokal leukoencefalopati, forårsaket av JC virus), bør natalizumab kun brukes til behandling av CD der pasientene ikke har andre alternativer.

I det foreliggende forslaget fremheves at pasienter med CD som også har MS, ikke kan benytte TNF- $\alpha$  hemmere til behandling av sin tarmsykdom. For pasienter med MS, der CD sykdommen medfører behov for opptrapping og bruk av biologiske legemidler, vil natalizumab være et alternativ. Det finnes imidlertid også annen tilgjengelig, effektiv behandling for Crohns sykdom som ikke er kontraindisert for MS pasienter (f.eks annen integrin hemmer, interleukin hemmer).

Når det gjelder «annen autoimmun sykdom» er det ikke lagt fram effektdokumentasjon.

Biogen anslår 3 pasienter i denne subgruppen.

## **2) Pasienter med immunsvikt**

Biogen har søkt i flere registre, men ikke vært i stand til å identifisere effektdata for pasienter med MS og samtidig immunsvikt (primær eller sekundær). Rasjonale for å behandle disse pasientene med natalizumab er at de legemidlene som er aktuelle i dag for pasienter med høyaktiv sykdom (rituksimab og kladribin), kan medføre lave IgG og IgM nivåer med økt risiko for infeksjoner.

Biogen anslår 21 pasienter i denne subgruppen beregnet med utgangspunkt i nydiagnostiserte MS tilfeller. I tillegg anslår kliniske eksperter (e-post fra Lars Bø 2.3.2020) at immunsvikt vil kunne oppstå hos om lag 2% av eksisterende rituksimab- og kladribinpasienter, dvs. om lag 36 pasienter.

Søk i relevante registre viser at tilstanden «Selektiv mangel på subklasser av immunglobulin G eller M» er svært mangelfullt kodet i forhold til antatt forekomst.

## **3) Pasienter med terapivikt på både rituksimab og kladribin**

Biogen har søkt i flere registre og fått (effekt)data for pasienter som har benyttet natalizumab som påfølgende behandling til rituksimab eller kladribin. Årsaken til terapibytte er ukjent (kan være terapivikt, bivirkninger eller annen grunn). Det ser ut til at attackraten avtar etter bytte til natalizumab etter terapivikt på rituksimab eller kladribin.

Biogen har ikke sikre tall for terapivikt, men anslår at pasientgruppen omfatter om lag 4 pasienter.

Sykehusinnkjøp antar at det kan legges til grunn om lag 28 (nye) og 36 (eksisterende) pasienter i de tre subgruppene til sammen. Dette er flere enn anslaget på 5% av nye MS pasienter som fremgår av forslaget til metodevurdering ID2019\_142 (som gir 13 pasienter), men færre enn 150 pasienter, som er anslaget dersom en tar utgangspunkt i eksisterende MS-populasjon som står på behandling mot høyaktiv sykdom.

---

<sup>1</sup> Nelson SML, Nguyen TM, McDonald JWD, MacDonald JK. Natalizumab for induction of remission in Crohn's disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 8. Art. No.: CD006097. DOI: 10.1002/14651858.CD006097.pub3.



Biogen har 21.02.2020 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AIP	LIS-AUP inkl. mva.
056915	Tysabri inf. kons. 300 mg/hgl	17 398,50		

Dette tilsvarer en årskostnad per pasient på [redacted] med tilbudt LIS-AUP, og innebærer [redacted] Legemiddelkostnaden er beregnet med dosering 300 mg hver fjerde uke i henhold til SPC.

### Kostnadseffektivitet

I vurdering av kostnadseffektiviteten er modellen til FHI benyttet uten endringer. Effekten av natalizumab i de ulike subgruppene er antatt lik som effekten av natalizumab i totalmaterialet som ligger til grunn i den fullstendige metodevurderingen. Dette er opplagt en forenkling, men det foreligger ikke pålitelige effektdata for subgruppene, og det er usikkert om tilpasning av analysen ville gitt et bedre estimat på kostnadseffektiviteten.

For subgruppene er det aktuelt å vurdere en annen komparator enn det som er tilfelle for alle nye pasienter.

#### Subgruppe 1)

Bruk av natalizumab vil ha en høyere nytte i en pasientpopulasjon med komorbid Crohns sykdom, da natalizumab vil ha effekt både på pasientens MS behandling og på Crohns sykdom. TNF- $\alpha$  behandling for denne pasientgruppen ikke kan benyttes. [redacted]

#### Subgruppe 2)

Blant pasienter med immunsvikt vil det ikke være aktuelt å benytte rituksimab eller kladribin. Aktuell komparator vil kunne være enten dimetylfumarat (Tecfidera) eller teriflunomid (Aubagio).

[redacted] Med tilbudt rabatt er IKER om lag [redacted] sammenlignet med teriflunomid, og om lag [redacted] sammenlignet med dimetylfumarat.

#### Subgruppe 3)

Blant pasienter med terapivikt på både rituksimab og kladribin vil det ikke være aktuelt å benytte disse legemidlene. Aktuell komparator vil kunne være enten dimetylfumarat (Tecfidera) eller teriflunomid (Aubagio). [redacted]

[redacted] Med tilbudt rabatt er IKER om lag [redacted] sammenlignet med teriflunomid, og om lag [redacted] sammenlignet med dimetylfumarat.

### Budsjettkonsekvenser

	Subgrupper (beregning basert på 64 pasienter) NOK/ år	Estimat for eksisterende pasienter (basert på kostnader i 2019) NOK/ år
Maks AUP inkl mva	0	187 924 779
LIS pris mottatt 21.02.2020 (LIS-AUP inkl mva)	[redacted]	[redacted]
Budsjettkonsekvens	[redacted]	[redacted]



Beregningene over er gjort med utgangspunkt i forekomst av komorbiditet, immunsvikt mv. blant nye pasienter, med tillegg for eksisterende pasienter på rituksimab og kladribin som årlig vil kunne bli vurdert for bytte til natalizumab som følge av lave IgG/IgM nivåer.

### Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom det blir besluttet at natalizumab skal tas i bruk for pasienter tilhørende de tre subgruppene på møte i Beslutningsforum 30.03.2020, vil den nye prisen være gjeldende fra anbudsstart i 2005a MS, 1.06.2020.

### Prosess

Mottatt underlag til forhandlingen fra FHI	05-02-2020	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	20-02-2019	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt	21 -02-2020	
Prisnotat ferdigstilt:	04 -03-2020	
Saksbehandlingstid:	28 dager hvorav 1 dag i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 27 dager.	

### Oppsummering

I forbindelse med forslag om metodevurdering av visse subgrupper, er det tilbudt en rabatt for natalizumab som vil gi [redacted]. Natalizumab [redacted] sammenlignet med relevant komparator. [redacted]

[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted] Dersom det blir besluttet at natalizumab skal tas i bruk for pasienter tilhørende de tre subgruppene, vil det kunne være relevant å vurdere krav om koding av tilstandene der det lar seg gjøre (for eksempel D80.3 eller D80.4 ved bruk i subgruppe 2).

Asbjørn Mack  
Fagsjef

Christina Kvalheim  
Rådgiver