

Hurtig metodevurdering

Fampyra (PR-fampridin) til betring av gangfunksjon hos voksne pasientar med multippel sklerose og problem med å gå

Vurdering av innsendt dokumentasjon

12.08.2020

Statens legemiddelverk

Forord

Statens legemiddelverk forvaltar forskrifta av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemiddel mv. (blåreseptforskrifta) § 2. Legemiddelverket vurderer om eit legemiddel skal inkluderas i blåreseptordninga (førehandsgodkjent refusjon). Forskrifta definerer tre prioriteringskriterium som alltid skal ligge til grunn når vi vurderer om eit legemiddel skal få refusjon.

Før det kan bli gitt tilskot til behandling med eit legemiddel etter blåreseptforskrifta § 2 og § 3 skal Statens legemiddelverk gjennomføre ei metodevurdering for å kartlegge nytte, ressursbruk og alvorsgrad for den aktuelle bruken, jf. § 14-5.

Nytten skal målast ved kor mange gode leveår tiltaket i gjennomsnitt gir for pasientar i den aktuelle pasientgruppa samanlikna med relevant behandlingspraksis.

Ressursbruk inkluderer gjennomsnittleg legemiddelkostnad og øvrig ressursbruk i helse- og omsorgstenesta, samanlikna med relevant behandlingspraksis.

Alvorsgrad skal målast ved kor mange gode leveår pasientar i den aktuelle gruppa i gjennomsnitt taper i mangel av det tiltaket som blir vurdert.

Refusjonsverdigheit av eit legemiddel blir vurdert på bakgrunn av innsendt dokumentasjon og i tråd med dei tre prioriteringskriteria. Legemiddelverket har rettleiingsplikt. Bevisbyrden knytt til dokumentasjon for effekt, sikkerheit og kostnadseffektivitet ligg alltid hos firmaet som har rettane til legemiddelet. Firmaet skal sende inn naudsynt dokumentasjon til Statens legemiddelverk før metodevurdering etter §14-4 i legemiddelforskrifta.

Legemiddelverket vurderer relativ effekt og meirkostnad samanlikna med relevant komparator. Legemiddelverket gjer ikkje ei ny vurdering av nytte-risiko-balansen som er utgreie i samband med marknadsføringsløyvet. Informasjon om dette finst hos EMA.

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfall, alvorsgrad, ressursbruk, gitte føresetnader for analysen og dei presenterte resultatane. Legemiddelverket utfører vanlegvis ikkje egne helseøkonomiske analyser. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysingar hos innehavar av legemiddelets marknadsføringsløyve eller på eiga hand søke etter oppdatert informasjon og gjere egne berekningar av kostnader og kostnadseffektivitet.

Metodevurderingane av legemiddel støttar opp under kvalifiserte vedtak om eventuell innføring av legemiddel på førehandsgodkjent refusjon. Legemiddelverket har vedtaksmyndigheit så lenge budsjettverknaden ved innføring er under fullmaktsgrensa.

Alle vurderingane våre blir publisert etter at vedtaket er gjort gyldig og rapportane er tilgjengelege for allmenta (www.legemiddelverket.no).

3-siders samandrag

Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Fampyra (*prolonged release [PR]*-fampridin). Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteria nytte, ressursbruk og alvorgrad ved bruk av fampridin i samsvar med godkjent preparatomtale. Vurderinga tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Biogen.

Pasientgrunnlag i Noreg

Om lag 1800 pasientar har dei siste fem åra fått fampridin på individuell stønad via HELFO. Inntil 3500 pasientar kan vere aktuelle for behandling med fampridin kvart år i Noreg.

Alvorsgrad og prognosetap

Fampridin er til behandling av redusert gangfunksjon i pasientar med multippel sklerose (MS) og EDSS-skår mellom 4 og 7. MS er ein kronisk sjukdom med progressiv forverring av mellom anna gangfunksjon. Legemiddelverket vurderer at nedsett gangfunksjon som følgje av multippel sklerose er alvorleg, men har ikkje gjort ein kvantitativ berekning av absolutt prognosetap (APT) i dette tilfellet.

Behandling i norsk klinisk praksis

Fampridin er indisert til alle former for MS og vil vere tilleggsbehandling til eventuell relevant sjukdomsmodifiserande behandling og støttebehandling. Støttebehandling i norsk klinisk praksis inkluderer fysioterapi, trening, hjelpemiddel i heimen, gåstøtte og tilpassingar i kvardagen (bil, ramper, og liknande).

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Tre store randomiserte, placebokontrollerte, blinda studiar ligg til grunn for effektdata i analysen. To av studiane har eit objektivt primærendepunkt (ganghastigheit målt med *timed 25 foot walk [T25FW]*) som det europeiske legemiddelbyrået (EMA) meinte ikkje var klinisk meningsfylt nok. Ein tredje studie vart derfor gjennomført med eit subjektivt verkty, *12 item multiple sclerosis walking scale (MSWS-12)*, der minst 8 poeng betring på skalaen var definert som klinisk meningsfylt respons. Studien målte òg livskvalitet. Ulike verkty for måling av gangfunksjon blir brukt i norsk klinisk praksis, og det er uvisst om studiane fangar opp alle relevante effektar. Effektgevinsten kviler i all hovudsak på betra livskvalitet i pasientar som responderer på behandling, men store skilnader i livskvalitet ved studiestart i intervensjons- og komparatorarmen, saman med relativt stor placeborespons som ikkje modellerast, gjer at Legemiddelverket har forkasta modellen og ikkje kunne gjere berekningar med effektestimata.

Sikkerheit

Dei mest vanlege biverknadene av fampridin er urinvegsinfeksjonar, andre infeksjonar, og gastrointestinale biverknader. Nevrologiske biverknader som svimling, hovudpine og skjelvingar førekjem òg. Nyrefunksjonen bør overvakast for å hindre alvorlege epileptiske anfall.

Effekt og sikkerheit er godt dokumentert men det er stor grad av uvisse knytt til livskvalitetsestimata og korleis dei blir brukt i modellen.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert innsendt analyse, og føresetnadene for denne. Legemiddelverket har ikkje, gitt grunnane lista under, berekna kostnadseffektiviteten av fampridin:

- modellen kombinerer ei rekke datakjelder og kompatibiliteten til desse kjeldene når det kjem til utfallsmål og pasientdemografi er usikker
- komorbiditetar er henta frå register og kostnader blir tilordna desse utan at det ligg kliniske data til grunn.
- bakgrunnsprogresjon modellerast for ein populasjon som ikkje er lik den som er i studien

- det er ubalanse i nyttevektene i behandlings- og kontrollgruppene ved basislinja
- placeboresponsen er målt i EQ-5D men er ikkje modellert; biverknader for placebo er modellert.

Legemiddelkostnaden for fampridin er 24 000 NOK per pasient årleg.

Uvisse i analysen

Legemiddelverket meiner det er mogleg å justere dei einskilde utfordringane lista i førre avsnitt, men at det med så mange endringar vil bli for stor uvisse knytt til analyseresultata.

Budsjettkonsekvensar

Legemiddelverket har estimert at å fortsette å behandle aktuelle pasientar med Fampyra (fampridin), samanlikna med ei utfasing der berre eksisterande brukarar får halde fram med fampridin-behandling, vil ha ein total årleg budsjettkonsekvens på 40-75 millionar NOK (inkl. mva) i det femte budsjettåret. Budsjettberekningane er usikre og forenkla.

Legemiddelverkets totalvurdering

Legemiddelverket har ikkje kunne berekne nytten av fampridin, og derfor ikkje kunne vurdere ressursbruken i forhold til nytten for den marknadsførte indikasjonen. På individnivå er det dokumentert god effekt av fampridin på gangfunksjon og mobilitet, men også på andre symptom på sjukdommen slik som fatigue, blærefunksjon og spastisitet. Legemiddelverket kan ikkje utelukke at behandling av pasientar med god og vedvarande respons på fampridin er kostnadseffektiv, men det føreset at pasientane blir systematisk følgt opp av lege med erfaring frå behandling av MS.

Innhold

FORORD	2
3-SIDERS SAMANDRAG.....	3
INNHALD	5
LOGG.....	7
ORDLISTE.....	8
1 BAKGRUNN.....	9
1.1 Problemstilling.....	9
1.2 Multipel sklerose (MS) og gangproblem ved MS.....	9
1.3 Alvorsgrad og prognosetap	10
1.4 Behandling av nedsett gangfunksjon hos pasientar med MS.....	11
1.4.1 Behandling med fampridin (10).	11
1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis	11
1.4.3 Komparator	11
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT.....	12
2.1 Oversikt over relevante, innsendte studiar	12
3 PICO.....	15
3.1 Pasientpopulasjonen.....	15
3.2 Intervensjon.....	17
3.3 Komparator.....	17
3.4 Utfallsmål	18
3.4.1 Effekt.....	18
3.4.2 Biverknader	22
3.4.3 Helsenytt/helsetap.....	23
4 ØKONOMISK ANALYSE	25
4.1 Modell, metode og føresetnader	25
4.1.1 Kostnader (input data).....	27
4.1.2 Legemiddelverkets analyse.....	28
5 BUDSJETTKONSEKVENSAER	29

Konklusjon budsjettkonsekvensar for legemiddelbudsjettet:.....	29
6 OPPSUMMERING.....	31
REFERANSAR	33
APPENDIKS 1: MSWS-12 SPØRRESKJEMA	35

Logg

Legemidlets rettighetshaver	
Preparat:	Fampyra
Virkestoff:	Fampridin (depottablett)
Indikasjon:	Indisert for bedring av gangfunksjonen hos voksne pasientar med multipel sklerose (MS) og problem med å gå (EDSS 4-7).
ATC-nr:	N07X X07
Saksbehandlingstid	
Dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	05-09-2019
Saksbehandling starta	05-09-2019
Opphald i saksbehandlinga	25.10.2019-06.12.2019, 27.02.2020-12.03.2020 Totalt 56 dagar
Rapport ferdigstilt	12.08.2020
Saksbehandlingstid:	335 dagar inkludert opphald i sakshandsaminga
Saksutreiingar:	Victoria Richardsdóttir Fife Anette Grøvan Tove Ragna Reksten
Kliniske ekspertar:	Kompetansesenteret for MS, HUS
<p>Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende 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.</p>	

Ordliste

APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekas utsalspris
BBS score	Berg Balance Scale score
BSC	Best supportive care / dagens støttebehandling
CUA	Cost-Utility Analysis / Kost-nytte analyse
DDD	Definert døgndose
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EMA	European Medicines Agency
EQ-5D-5L / 3L	EuroQol-5 Dimensions- 5 Levels / -3 Levels
FDA	U.S. Food and Drug Administration
hrQoL	Health related quality of life / helse relatert livskvalitet
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
MSWS-12	12-item multiple sclerosis walking scale
MVA	Meirverdiavgift
PPMS	Primær progressiv multippel sklerose
PRMS	Progressiv relapserande multippel sklerose
QALY	Kvalitetsjustert leveår
RRMS	Relapserande remitterande multippel sklerose
SLV	Statens legemiddelverk
SPMS	Sekundær progressiv multippel sklerose
T25FW	timed 25 foot walk
TUG	Timed up and go test

1 Bakgrunn

1.1 Problemstilling

I samband med endring av legemiddelforskrifta og blåreseptforskrifta fra 01-01-2018, blei det prioritert eit utval av etablerte legemiddel med utgift etter blåreseptforskrifta § 3 (individuell stønad via HELFO) som var aktuelle for metodevurdering. Helsedirektoratet har i samband med dette bestilt ein hurtig metodevurdering for Fampyra (PR-fampridin= *prolonged release fampridin*, heretter omtala som fampridin). Fampyra er føreslått overført til helseføretaka, og dersom dette blir vedtatt vil finansieringsansvaret ligge hos helseføretaka frå 1.2.2021.

Denne metodevurderinga tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Biogen. Biogen har sendt inn en kostnad-per-QALY-analyse (CUA) som samanliknar bruken av fampridin med placebo. Fampridin-behandlinga er tilleggsbehandling, og alle pasientane i analysen held fram med eventuell sjukdomsmodifiserande behandling og fekk vanleg støttebehandling. Vanleg støttebehandling inneber fysioterapi, trening, hjelpemiddel og liknande. Denne metodevurderinga er avgrensa til pasientar omfatta av indikasjonen, det vil seie vaksne pasientar med multippel sklerose innanfor eit bestemt nivå av funksjonsnedsetting (EDSS 4–7) som har problem med å gå. Fampridin fekk marknadsføringsløyve med vilkår og har vore i bruk i Noreg sidan 2011. Fullt marknadsføringsløyve vart tildelt i 2017, og det er i underkant av 1800 (1) personar som årleg har fått fampridin på individuell stønad dei siste åra.

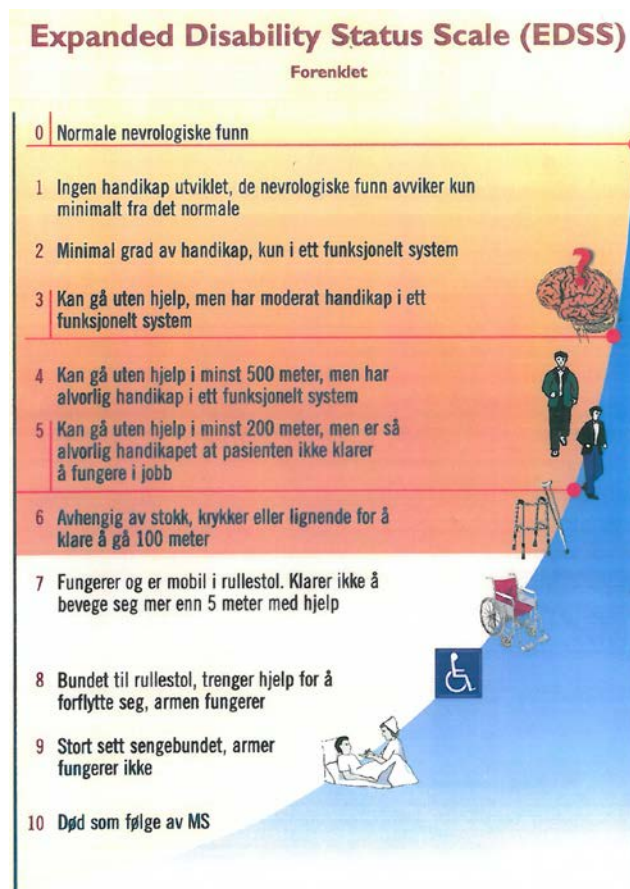
1.2 Multippel sklerose (MS) og gangproblem ved MS

Fampyra (PR-fampridin) er eit legemiddel til behandling av gangproblem hos vaksne med multippel sklerose (MS). MS er ein nevrologisk sjukdom som fører til øydelegging av isolasjonslaga (myelinet) rundt nervetrådar i hjernen og ryggmargen. Multippel sklerose kan gi svært mange forskjellige nevrologiske symptom som varierer over tid og gir ulik grad av invaliditet. Vanlige symptom er synsforstyrningar, problem med motorikk inkludert gangfunksjon, blære- og seksualfunksjonsforstyrningar, nevralgiforme smerter og andre sensibilitetsforstyrningar. Sjukdommen gir ofte uttalt fatigue og rundt halvparten av pasientane får kognitive vanskar (2).

Utan behandling er prognosen for MS dårlig, og halvparten av pasientane opplever redusert gangevne etter 10 år. Etter 15-20 år vil mange trenge støtte for å gå (gåstol, krykker) og andre hjelpemiddel i kvardagen (dusjeter, veggmonterte handtak, gangrampar), og etter 30 år er fleire avhengig av rullestol. Gangproblema kan ha fleire årsaker, slik som spastisitet, fatigue, veike musklar, tap av nervefunksjon, nedsett syn og vestibulær dysfunksjon. Manifestasjonane er ofte direkte konsekvensar av lesjonar i spesifikke områder av hjernen eller ryggmargen. Utan sjukdomsmodifiserande behandling kan sjukdommen gi opp mot 10 års redusert levetid(3). Det er derfor avgjerande å komme i gang med behandling tidleg og halde fram med sjukdomsmodifiserande behandling over tid (4). I dag er det inga anna medisinsk behandling på marknaden med indikasjon for gangproblem hos MS-pasientar. Fysioterapi og tilrettelegging i kvardagen utgjer dagens støttebehandling, og er supplement til eventuell sjukdomsmodifiserande behandling. Behandling av spastisitet og fatigue kan hjelpe noko.

Prevalensen av MS i Noreg har tidobla seg sidan 1960-talet, og det er i dag om lag 11 100 pasientar i Noreg med MS (5). Det er vanskelig å talfeste nøyaktig kor mange som er aktuelle for behandling med fampridin, sidan indikasjonen gjeld for MS-pasientar med overordna funksjonsskår 4-7. Overordna funksjonsskår blir berekna ved *expanded disability status scale* (EDSS, Figur 1), ei klinisk nevrologisk legeundersøking. Skalaen går frå 0 (ingen symptom eller sviktteikn i nevrologisk undersøking) til 10 (død av MS-sjukdommen). Ved EDSS 4.0 er gangfunksjonen noko redusert, men ein kan likevel gå minst 500

meter utan kvile. Ved EDSS 6.0 kan ein gå 100 meter med stokk eller krykke før ein må kvile, og ved EDSS 7.0 er ein avhengig av rullestol.



Figur 1: Oversikt over nivåa på den utvida skalaen for nedsett funksjonsevne (EDSS)

Kvalitetsregisteret viser at EDSS-skår i liten grad blir oppdatert etter kvar planlagde kontroll og/eller medikamentskifte (6). Biogen anslår at 25 % av MS-pasientar i Noreg har EDSS-skår 4-7, og at det derfor er om lag 3250 pasientar som kan vere aktuelle for behandling. Dette estimatet er høgst usikkert.

1.3 Alvorsgrad og prognosetap

Nytte- og kostnadskriteria skal vurderast opp mot alvorsgraden til den aktuelle tilstanden/sjukdommen. Alvorsgraden kan påverke om kostnadene blir vurdert til å stå i rimeleg forhold til nytta av behandlinga. Ved høg alvorsgrad kan vi akseptere høgare ressursbruk i forhold til nytten enn ved lågare alvorsgrad. MS er ein alvorleg sjukdom, men alvorsgraden varierer noko mellom dei ulike formene av MS. PPMS er den mest alvorlege forma, og Legemiddelverket har tidlegare berekna absolutt prognosetap (APT) for denne til å ligge rundt 26 QALY. Ved andre formar kan pasientane leve lenge med sin sjukdom og tapar i snitt 5-10 år i forhold til normal levetid grunna MS-sjukdommen (7). Tap av gangfunksjon er ein vesentleg del av sjukdomsbiletet, og det er eit uttalt mål ved behandling å oppretthalde gangfunksjonen (8). Rett etter smerte, er gangfunksjon den viktigaste prediktoren for eigenrapportert helse (9).

Legemiddelverket har ikkje berekna alvorsgraden for tap av gangfunksjon hos MS-pasientar.

1.4 Behandling av nedsett gangfunksjon hos pasientar med MS

1.4.1 Behandling med fampridin (10).

Indikasjon

Fampridin er indisert for betring av gangfunksjonen hos vaksne pasientar med alle typar multipel sklerose og problem med å gå (EDSS 4–7).

Verknadsmekanisme

Blokkerer kaliumlekkasje frå degenerert myelinkappe rundt nervefiber og auker slik konduktiviteten i nervesignal frå hjerne ut i kroppen/til musklane. Tablettane er formulert som depottablettar for jamn frigjering av verkestoffet.

Dosering

Anbefalt dosering er ein 10 mg-depottablett to gonger dagleg med 12 timars mellomrom (ein tablett om morgonen og ein tablett om kvelden). Fampridin bør ikkje administrerast hyppigare eller med høgare doser enn tilrådd. Innleiande forskriving skal avgrensast til 2-4 veker for så å vurdere pasientens gangevne igjen, til dømes med «Timed 25 Foot Walk» (T25FW), «6 minutes walk test» (6MWT) eller «Twelve Item Multiple Sclerosis Walking Scale» (MSWS-12). Tablettane bør takast utan mat. I følge preparatomtalen skal legar med erfaring frå behandling av MS stå for forskriving og overvaking.

Biverknadar

Svært vanlege ($\geq 1/10$): Infeksiøse: Urinvegsinfeksjon. *Vanlege ($\geq 1/100$ til $< 1/10$):* Gastrointestinale: Kvalme, oppkast, obstipasjon, dyspepsi. Hjarte/kar: Palpitasjonar. Infeksiøse: Influensa, nasofaryngitt, virusinfeksjon. Luftvegarr: Dyspné, faryngolaryngeal smerte. Muskel-skjelettsystemet: Ryggsmerte. Nevrologiske: Svimmel, hovudpine, balanseforstyrning, parestesi, tremor. Psykiske: Insomni, angst. Andre: Asteni. *Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$):* Hjarte/kar: Hypotensjon, takykardi. Hud: Utslett, urticaria. Immunsystemet: Anafylaksi, angioødem. Nevrologiske: Epileptisk anfall, forverring av trigeminusneuralgi. Andre: Ubehag i brystet. Alvorlige hypersensitivitetsreaksjonar, inkl. anafylaksi, er sett i forbindelse med: Dyspné, ubehag i brystet, hypotensjon, angioødem, utslett og urticaria. Fampridin er kontraindisert i pasientar med nedsett nyrefunksjon eller epilepsi.

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Behandling av MS og tilhøyrande symptom/komplikasjonar startast og følgast i hovudsak opp av spesialisthelsetenesta. Fampridin er ikkje eit sjukdomsmodifiserande legemiddel og er ikkje omfatta av nasjonale behandlingsretningslinjer. Legemidlet er å rekne som tilleggsbehandling og symptomlindring på linje med legemiddel mot spastisitet, svimmel, nevrogene blærefunksjonsforstyrningar og nevrogene smerter (11). Nasjonal kompetanseteneste for mutippel sklerose opplyser at pasientar må gjennomføre 6-minutt gangtest før oppstart med fampridin og blir kalla inn til ny gangtest etter rundt fire veker. MSWS-12 er vurdert som den mest sensitive målemetoden for å fange opp betring i mobilitet, spesielt for pasientar med mild funksjonshemming (12). Komplette spørjeskjema finnes i Appendix 1: MSWS-12 spørjeskjema.

1.4.3 Komparator

Basert på avsnitta over meiner Legemiddelverket at relevant komparator for denne metodevurderinga er dagens standardbehandling (beste støttebehandling, BSC). Behandling og oppfølging av personar med MS må tilpassast den enkelte pasienten, men består gjerne av både sjukdomsmodulerande og symptomlindrande medisinar i kombinasjon med fysio- og ergoterapi, tilpassing av heimen og andre støttetiltak. Mange får dessutan tilbod om kognitiv trening for behandling av utmatting og konsentrasjonsvanskar samt samtalerterapi ved til dømes depresjon.

2 Dokumentasjon for å vise relativ effekt

Fire kliniske studiar ligg til grunn for utferding av marknadsføringsløyvet der PR-fampridin blir testa mot placebo. Legemidlet fekk i første omgang utferda løyve med vilkår av European Medicines Agency (EMA) på grunnlag av fase III-studiane (MS-F203 og MS-F204) og utvidingar av desse. Primært endepunkt var 20 % auke i ganghastigheit, målt med *timed 25 foot walk* (T25FW), men endepunktet vart av EMA ikkje vurdert som klinisk meiningsfylt (13). To nye studiar (MOBIL [fase II] og ENHANCE [fase III]) vart gjennomført, der klinisk meiningsfull betring var målt som 8 poeng betring i *12-item multiple sclerosis walking scale* (MSWS-12). Studien ENHANCE var ferdig i 2016, og fampridin fekk fullt marknadsføringsløyve i 2017.

Biogen har gjort eit omfattande litteratursøk, og har dokumentert søkestrategi, funn og resultat. To av dei identifiserte studiane (IMPACT og resultat frå eit Adelphi-panel, sjå under) blir brukt i modellen.

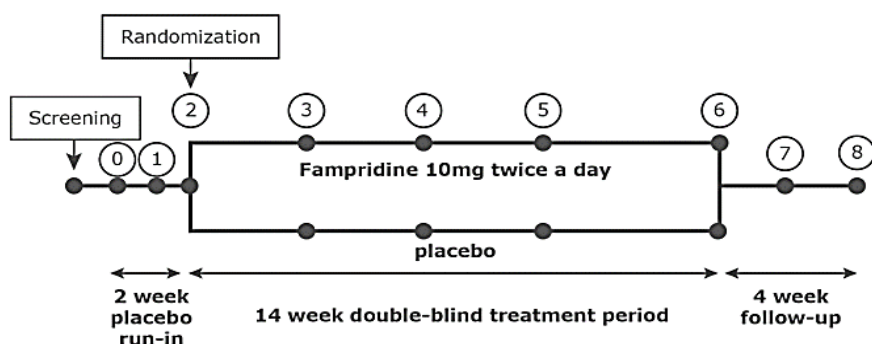
2.1 Oversikt over relevante, innsendte studiar

Studiar som er relevante for metodevurderinga er skildra i Tabell 1. Studiedesign er grafisk framstilt i Figur 2, Figur 3 og Figur 4. I tillegg til studiane bak marknadsføringsløyvet Tabell 1, som alle er brukt i ulik grad i modellen, har Biogen også brukt data frå IMPACT-studien (14) for å modellere ganghastigheit over tid i komparatorarmen, og data frå ein Adelphi-studie (15) for å berekne kostnader knytt til tap av gangfunksjon. Desse er ikkje relevante for metodevurderinga og blir ikkje skildra vidare.

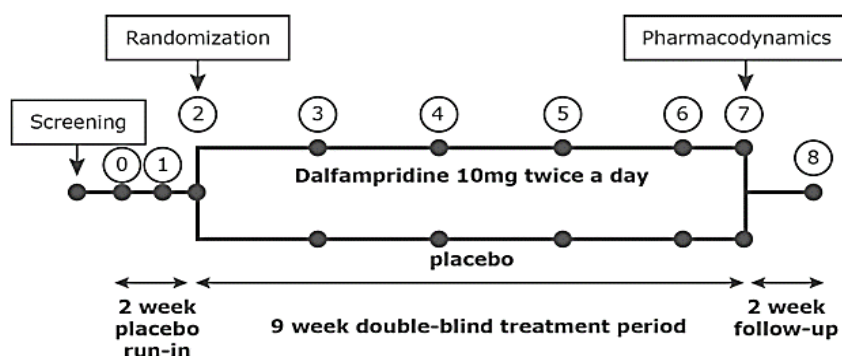
Tabell 1: Oversikt over relevante, innsendte studiar

Studie	ENHANCE(16)	MOBILE(17)	MS-F203(18)	MS-F204(19)
Design	Fase III randomisert dobbelblinda, placebokontrollert	Fase II randomisert, dobbelblinda, placebokontrollert	Fase III (med extension study; EXT) randomisert, dobbelblinda, placebokontrollert med parallelle grupper	Fase III (med extension study; EXT) randomisert, dobbelblinda, placebokontrollert med parallelle grupper
Populasjon	Pasientar med alle typar MS, EDSS-skår 4-7 og gangproblem i alderen 18 til 70 år (ITT n=636)	Pasientar med alle typar MS, EDSS-skår 4-7 og gangproblem i alderen 18 til 70 år (ITT n=132)	Pasientar med alle typar MS i alderen 18 til 70 år og i stand til å gjennomføre 2 T25FW på 8-45 sekund (ITT n=301)	Pasientar med alle typar MS i alderen 18 til 70 år og i stand til å gjennomføre 2 T25FW på 8-45 sekund (ITT n=239)
Intervensjon	PR-fampridin (n=315)	PR-fampridin (n=68)	PR-fampridin (n=224) EXT: n=269	PR-fampridin (n=120) EXT: n=214
Komparator	Placebo (n=318)	Placebo (n=64)	Placebo (n=72) EXT: ingen	Placebo (n=119) EXT: ingen
Primære utfallsmål	≥ 8 poeng betring frå baseline i MSWS-12-skår.	Ingen, eksplorativ studie	T25FW	T25FW
Sekundære utfallsmål	≥15 % betring i TUG-fart; endring i MSIS-29; Berg Balance Scale-skår; ABILHAND-skår; EQ-5D-3L	MSWS-12; MSIS-29; EQ-5D-5L; TUG; BBS;	MSWS-12; LEMMT; Ashworth spastisitetsskår; EXT: langtidsoppfølging (5 år) av sikkerheit og effekt	MSWS-12; LEMMT; Ashworth spastisitetsskår; EXT: langtidsoppfølging (3 år) av sikkerheit og effekt

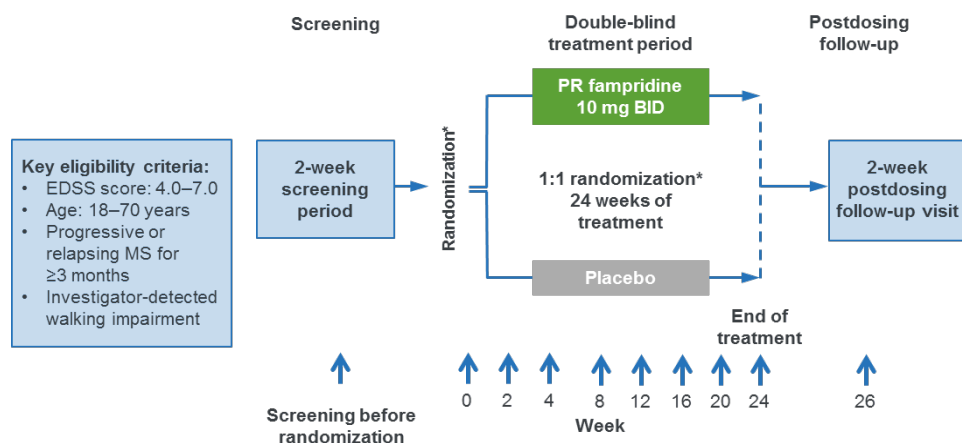
EXT framhaldsstudie, EDSS Expanded Disability Status Scale, T25FW Timed 25 foot walk, ITT Intention to treat population, MSWS-12 Multiple sclerosis walking scale, TUG Timed Up and Go Test, MSIS-29 Multiple Sclerosis Impact Scale, ABILHAND a measure of manual ability for adults with upper limb impairment, EQ-5D-5L The 5-level EQ-5D version, BBS Berg Balance Scale, LEMMT Lower Extremity Manual Muscle Test.



Figur 2: Studiedesign for MS-F203. 224 pasientar fekk fampridin, 72 fekk placebo, og initial respons vart målt i veke 4 med T25FW. 269 personar valde å delta i oppfølgingsstudien (EXT) og 154 fullførte.

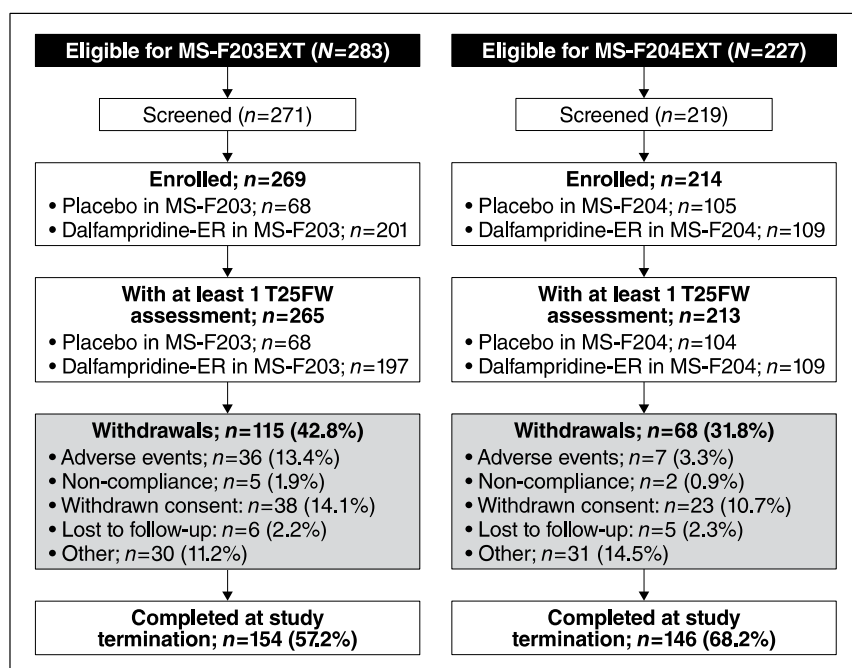


Figur 3: Studiedesign for MS-F204. 120 pasientar fekk fampridin, 119 fekk placebo, og initial respons vart målt i veke 4 med T25FW. 214 personar valde å delta i oppfølgingsstudien (EXT) og 146 fullførte.



Figur 4: Studiedesign for ENHANCE. 315 pasientar fekk fampridin, 318 fekk placebo, og initial respons vart målt i veke 4 med MSWS-12.

Framhaldsstudiane (EXT) var opne for alle pasientane i MS-F203/204 uavhengig av opphavsleg tilordna behandling og responsstatus (Figur 5). I desse studiane fekk alle fampridin uavhengig av responsstatus. Primærendepunktet var ganghastigheit, målt med T25FW ved veke 2, 14, 26 og deretter kvar 6. månad, og studiane gir soleis eit inntrykk av korleis fampridin påverkar ganghastigheiten over tid i pasientar med og utan respons.



Figur 5: Flytskjema for framhaldsstudiane MS-F203EXT og MS-F204EXT

Pågåande studiar

Ei rekke små studiar (20) er i gang for fampridin i multippel sklerose og synsnervebetennelse. Studiane tar for seg både livskvalitet og effektar på fatigue, kognitivitet, og muskelfunksjon.

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

Dei tre hovudstudiane, MS-F203/-EXT, MS-F204/-EXT og ENHANCE, er alle randomiserte, dobbeltblinda, placebokontrollerte studiar, men med ulike endepunkt. Legemiddelverket meiner ENHANCE-studien, som målte livskvalitet og responsrater EMA definerte som klinisk meningsfylte (subjektive responsrater), er den mest aktuelle studien for metodevurderinga. Fampridin har kort halveringstid og effekten forsvinn når ein sluttar å ta legemidlet; grunnsjukdommen blir ikkje påverka. Langtidseffektar er derfor mindre relevante i den helseøkonomiske vurderinga, og ettersom Legemiddelverket vurderer at ganghastigheit ikkje er relevant for denne metodevurderinga (sjå kap 3.4.1), er ekstrapolering av effekt frå IMPACT-studien ikkje naudsynt. Ganghastigheiten avtar dessutan med same rate i respondere og ikkje-respondere, og med same rate som kjent bakgrunnsprogresjon (21). Framhaldsstudiane har ikkje placebogruppe, og det er stadig færre pasientar utan respons som held fram med behandling. Det er derfor ikkje mogleg å seie noko om korleis utvikling i ganghastigheiten ville ha vore utan fampridin. Vi meiner likevel at langtids oppfølgingsdata frå MS-F203-EXT (inntil 5 år) og MS-F204-EXT (inntil 3 år) gir verdifull klinisk informasjon om effekt over tid, om objektive responsrater, og om gevinstar som ikkje blir fanga opp av primærendepunktet. Spesielt interessant er det relativt høge talet på pasientar som vel å halde fram med behandling til trass for at dei *ikkje* opplever betring i ganghastigheit (54 % i MS-F203-EXT og 68 % i MS-F204-EXT). Denne informasjonen er relevante i ei totalvurdering av kostnadseffektiviteten av fampridin. Legemiddelverket meiner derfor at studiane er relevante for metodevurderinga, men vil i dei neste kapitla diskutere utfordringane med korleis data er brukt i den helseøkonomiske modellen.

3 PICO¹

3.1 Pasientpopulasjonen

Norsk klinisk praksis

Alderen til norske MS-pasientar ved diagnosetidspunkt er i gjennomsnitt ca. 35 år, og omtrent dobbelt så mange kvinner som menn får diagnosen. Når diagnosen er stilt, vil vanlegvis behandling med sjukdomsmodifiserande legemiddel starte i løpet av få månadar. Dei aller fleste (85 %) av pasientane i Noreg er diagnostisert med RRMS-forma, som går over til SPMS med tida. Fampridin kan brukast uavhengig av MS-form og samtidig bruk av sjukdomsmodifiserande medisinar. I følge Helfo er snittalderen blant dei som dei siste åra har fått fampridin på individuell stønad 59 år; rundt 35 % er menn. Eit fleirtal av desse har brukt legemidlet i minst fem år.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Fleire studiar er lagt til grunn i innsendt dokumentasjon. For modellering av respons, helserelatert livskvalitet og fordeling av kjønn og alder er det primært data frå ENHANCE som er brukt i modellen. Effekt i form av ganghastigheit er henta frå MS-F203 og MS-F204 og tilhøyrande framhaldsstudier (berre for intervensjonsarmen). Pasientkarakteristika frå innsendt dokumentasjon for desse tre studiane er presentert i Tabell 2.

Tabell 2: Pasientkarakteristika i hovudstudiane

	ENHANCE		MS-F203 (EXT)	MS-F204 (EXT)
	Fampridine 10 mg BID	Placebo	Fampridine 10 mg BID	Fampridine 10 mg BID
N	315	318	269	214
Studiedesign	Phase III. Multisenter, randomisert, dobbeltblinda		Open-label utvidelsesstudie for fase III-studien, etter den dobbeltblinda, placebokontrollerte fasen	
Oppfølgingsperiode	2 uker screening, 24 uker behandlingsperiode, 2 uker oppfølging		5 år	3 år
Alder	49.0 (9.83)	48.8 (10.5)	52.1 (8.8)	52.0 (9.6)
BMI	25.6 (4.8)	25.1 (4.4)	N	N
Kvinner	59 %	57 %	67.7%	67.3%
Gjennomsnittlig tid sidan diagnose vart stilt	11.5	11.4	14.2 (8.4)	14.2 (9.2)
Pasientar som mottar sjukdomsmodulerande behandling	40% (Flere typer)	30% (Flere typer)	N	N
EDSS-skår	5.49 (0.92)	5.48 (0.91)	5.8 (1.1)	5.6 (1.1)
RRMS	54 %	49 %	28.3%	34.6%

¹ Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

SPMS	30 %	31 %	52.8%	50%
PPMS	13 %	14 %	14.5%	11.2%
PRMS	3 %	6 %	3.7%	4.2%
MSWS-12 score	63.6 (21.7)	65.4 (21.9)	N	N
TUG (ft/sec)	0.38 (0.19)	0.38 (0.20)	N	N
MSIS-29	52.4 (21.1)	55.3 (21.0)	N	N
BBS score	40.6 (11.6)	40.2 (11.8)	N	N
ABILHAND score	86.9 (15.8)	84.3 (16.5)	N	N

Estimat er oppgitt som gjennomsnitt med standard avvik om ikkje anna er spesifisert.

Innsendt modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)

Modellen er bygd opp med effekttestimat frå fleire kjelder, medan pasientkarakteristika er henta frå ENHANCE. ENHANCE inkluderte pasientar med alle former for MS og med EDSS-skår mellom 4 og 7 (sjå Tabell 2). Gjennomsnittleg tid sidan MS-diagnose er 137 månader. Menn utgjer 42 % av populasjonen, og snittalderen er 48,9 år. Biogen har i tillegg valt å inkludere komorbiditetar i modellen basert på dei vanlegaste komorbiditetane registrert i Adelphi-studien (15) (sjå Tabell 3), inkludert hypertensjon, diabetes, artritt og osteoporose, og hentar gjennomsnittleg BMI frå same studien. Biogen knyt i modellen kostnader til observert ganghastigheit, og denne er for fampridinrespondentane henta frå MS-F203(EXT) og MS-F204(EXT) (slått saman og ekstrapolert lineært over tidshorizonten i modellen) og for placeboarmen henta frå IMPACT-studien (14). Biogen meiner IMPACT-studien best skildrar forventta reduksjon i ganghastigheit som MS-pasientar opplever ved sjukdomsprogresjon.

Tabell 3: Komorbiditetar henta frå Adelphi-studien

Komorbiditet	Estimate	Source
Hypertensjon	8,29 %	Biogen Data on file
Diabetes	4,42 %	Biogen Data on file
Artritt	5,52 %	Biogen Data on file
Osteoporose	7,18 %	Biogen Data on file
BMI-skår	23,72	Biogen Data on file

Legemiddelverkets vurdering

Sjølv om alle studiane er godt balanserte mellom armene, er det skilnader i fordelinga mellom dei ulike undergruppene av MS-former. Pasientpopulasjonen i ENHANCE er yngre og har litt annleis kjønnsamansetning enn den populasjonen som får legemidlet på individuell stønad i dag. Legemiddelverket har ikkje fått noko signal om at forventta pasientpopulasjon ved eventuell anna finansieringsordning vil endre på kven som vil få tilbod om fampridin-behandling i norsk klinisk praksis, men trur ikkje bruken vil skilje seg stort frå det som er sett i andre europeiske land (22).

Endringar i ganghastigheit som proxy for sjukdomsprogresjon, slik Biogen har gjort, kunne i denne saken ha vore eit bra endepunkt å modellere, men Legemiddelverket kan ikkje godta den eksterne kjelda (IMPACT-studien) som firma har nytta for bakgrunnsprogresjonen for ganghastigheit for

placebo-/ikkje-respons-armen. I IMPACT-studien har alle pasientane sekundærprogressiv MS. Dette stemmer ikkje overeins med den populasjonen som er brukt i fampridin-studiane eller med norsk klinisk praksis, der det er ei blanding av pasientar med sekundærprogressiv (SPMS) og primærprogressiv sjukdom (RRMS, PRMS og PPMS). Dessutan har Biogen berre brukt placeboarmen frå IMPACT, sjølv om pasientane i fampridin-studiane får fampridin som add-on til sjukdomsmodifiserande behandling. Vidare er kostnader knytt til komorbiditetane frå Adelphi-studien modellert etter ganghastigheit, men vi meiner denne samanhengen ikkje er godt nok dokumentert. Pasientpopulasjonen i Adelphi-studien var heller ikkje godt nok skildra til at Legemiddelverket kunne vurdere om den er representativ for norsk klinisk praksis. Vi har derfor ikkje vurdert denne vidare. Ettersom Legemiddelverket i vårt analyseperspektiv ikkje inkluderer dei kostnadene som blir generert av denne bakgrunnsprogresjonen/ganghastigheiten, har vi ikkje bede firma om å oppdatere denne delen av modellen. Sjå vidare diskusjon i kapittel 3.4.

3.2 Intervensjon

Norsk klinisk praksis

I tråd med preparatomtalen (13) skal fampridin 10 mg tablettar administrerast peroralt 2 gonger dagleg med 12 timars mellomrom. Etter 4 veker skal legen vurdere gangevna ved hjelp av eigna verkty, slik som T25FW eller MSWS-12. Om det ikkje kan målast nokon effekt 2-4 veker etter opstart av behandling, skal behandlinga seponerast. Det norske fagmiljøet fortel at mange pasientar dessutan opplever god effekt på andre kroppsfunksjonar, slik som styrke i overkropp, betre balanse, mindre fatigue. Det er uvisst i kor stor grad desse andre effektane blir fanga opp av utfallsmåla i studiane og kor stor rolle betring i desse funksjonane gjer seg utslag i subjektive verkty som MSWS-12 som er utvikla for å spesifikt måle gangfunksjon. Fagmiljøet opplyser at det blir lagt stor vekt på pasientens eiga oppfatning av opplevd effekt ved forskrivning av fampridin.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

I innsendt klinisk dokumentasjon har pasientane fått fampridin 2 gonger dagleg med 12 timars mellomrom, i tråd med klinisk praksis og godkjent indikasjon. Pasientane fekk behandling så lenge det kunne målast ein positiv effekt, og fekk i snitt 3,25 år (MS-F203EXT) og 2,19 år (MS-F204EXT).

Innsendt modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)

I innsendt modell er fampridin-behandling modellert i tråd med preparatomtalen, klinisk praksis og klinisk dokumentasjon. Gjennomsnittleg behandlingsslengde er sett til 2,84 år.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket forventar at bruk av fampridin vil følge preparatomtalen, og godtar innsendt klinisk dokumentasjon for dosering. Samtidig viser tal frå Helfo at behandlingsetterleving og behandlingsslengde i studien, og dermed i modellen, ikkje stemmer med norsk klinisk praksis. Legemiddelverket har ikkje funne ut om det er fordi behandling i klinisk praksis ikkje blir seponert når effekten har avtatt eller pasienten har nådd EDSS > 7. Sjå vidare diskusjon i kap. 4.

3.3 Komparator

Norsk klinisk praksis

Per i dag finns det inga anna godkjent medisinsk symptomlindrande behandling for betring av gangfunksjonen hos MS-pasientar. I norsk klinisk praksis er støttebehandling (BSC) samansett av opptrening hos fysioterapeut og fysiske hjelpemiddel, som blir gitt i tillegg til eventuell sjukdomsmodifiserande behandling. Generelt skal behandlingstilbodet til MS-pasientar i Noreg vere

tilpassa pasientens behov, og retta mot medisinske, sosiale og psykologiske sider ved sjukdommen (23).

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Støttebehandlinga (BSC) i innsendt klinisk dokumentasjon femnar om alt som er lista i førre avsnitt. Studiane lagt til grunn i innsendt klinisk dokumentasjon er randomiserte, blinda, placebokontrollerte studiar med ei heterogen pasientgruppe og følgjeleg med varierende støttebehandlingar. Pasientane både i placebogruppa og aktiv arm held fram med støttebehandlinga dei fekk før inklusjon i studien gjennom heile studieperioden. Støttebehandlinga gitt, og ev. sjukdomsmodifiserande behandlingar, er relevante for norsk klinisk praksis.

Innsendt modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)

Det er i utgangspunktet ikkje dokumentert eksplisitt i famprastudiane kva slags støttebehandling pasientane har fått. Firma har løyst dette ved å bruke data frå den eksterne Adelphi-studien(15) for å modellere ressursbruk til støttebehandling. I modellen blir ganghastigheiten for pasientane i placeboarmen og pasientane utan respons henta frå ei anna ekstern kjelde (IMPACT-studien) (14).

Legemiddelverkets vurdering

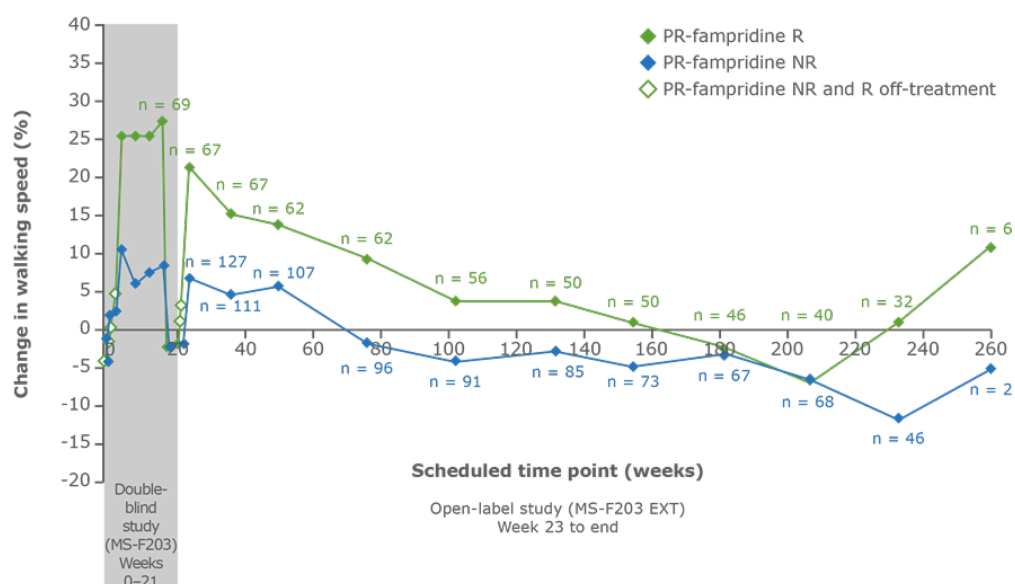
Legemiddelverket er einig i bruk av beste støttebehandling som komparator, men aksepterer ikkje modellering av kostnader og ganghastigheit. Vi har ikkje bede Biogen om å endre dette i modellen fordi vi meiner desse kostnadene ikkje høyrer inn under analyseperspektivet i denne metodevurderinga.

3.4 Utfallsmål

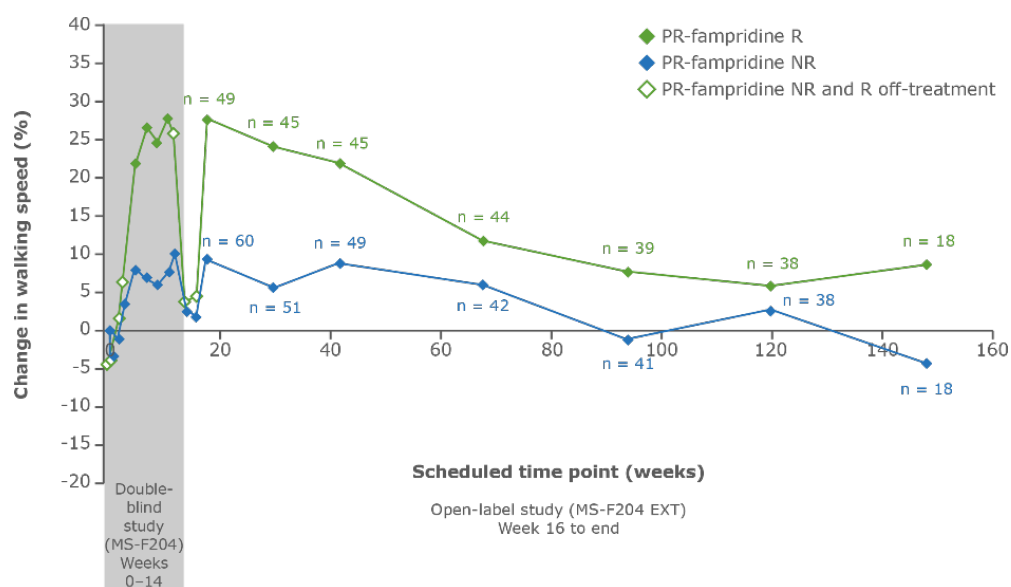
3.4.1 Effekt

Innsendt klinisk dokumentasjon

I dei to første effekstudiane, MS-F203 og MS-F204, var primært endepunkt auka ganghastigheit målt med *timed 25 foot walk* (T25FW). Respons var definert som hurtigare gange ved minst 3 av dei 4 målingane i løpet av dobbelt-blind-perioden samanlikna med maksimal ganghastigheit målt ved dei fem testane gjort utanom (før og etter) behandlingsperioden. I MS-F203 hadde 35 % av pasientane respons på fampridin innan veke 4 mot 8 % i placebogruppa; i MS-F204 var tilsvarende tal 43 % og 9 %. I poola analyser hadde 37 % av pasientane som fekk fampridin mot 9 % av pasientane på placebo respons på behandlinga. Oppfølgingsdata frå MS-F203EXT og MS-F204EXT viste stabilt høgare ganghastighet over tid hos pasientar som responderte på fampridin, men òg at ein del pasientar misser effekt (sjå Figur 6 og Figur 7).

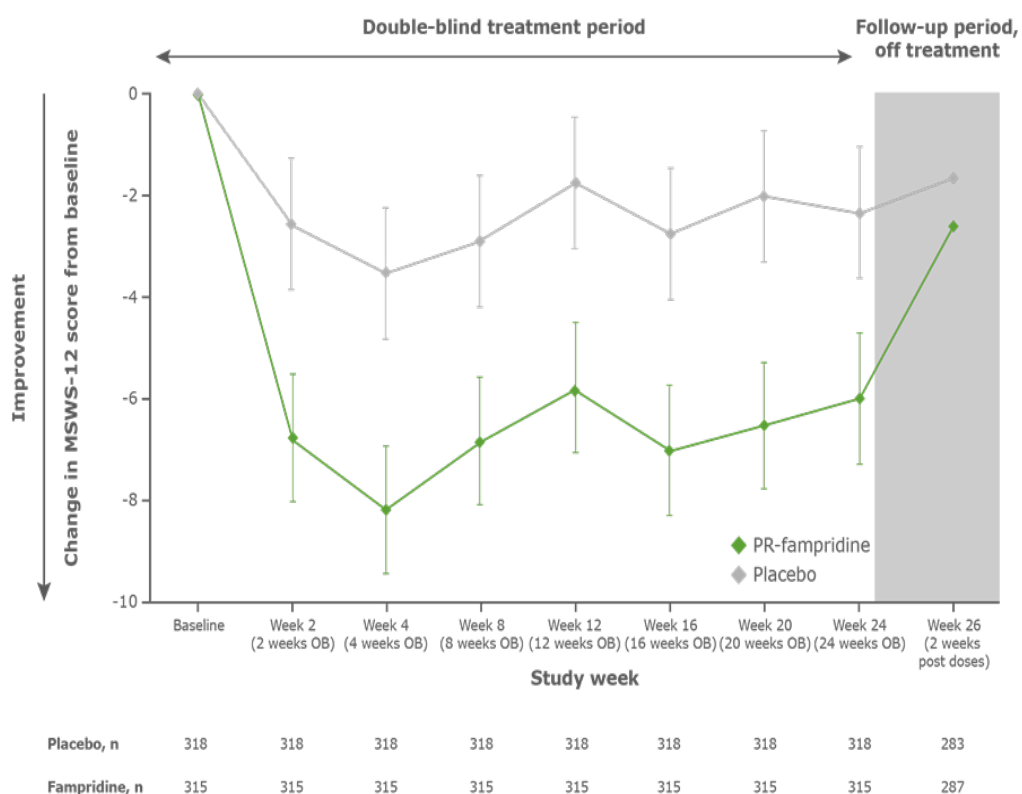


Figur 6: Prosentvis endring i ganghastighet (T25FW) over tid i MS-F203-EXT, berekna for dei som til ei kvar tid framleis fekk aktiv behandling (frå innsendt dokumentasjon). R=responder, NR=non-responder.



Figur 7: Prosentvis endring i ganghastighet i MS-F204-EXT, berekna for dei som til ei kvar tid framleis fekk aktiv behandling (frå innsendt dokumentasjon). R=responder, NR=non-responder.

Ettersom EMA vurderte denne auken i ganghastighet som lite klinisk relevant for pasientane, vart ENHANCE-studien gjennomført. I denne studien, med MSWS-12 som primærendepunkt og respons definert som minst 8 poeng betring etter 2 veker (sjå Figur 8), opplevde 43 % av pasientane i fampridin-gruppa respons mot 34 % i placebogruppa ($p=0.006$). Pasientane som responderte på fampridin opplevde vidare betring i livskvalitet.



Figur 8: Plot of least squares mean change in MSWS-12 over time (frå innsendt dokumentasjon)

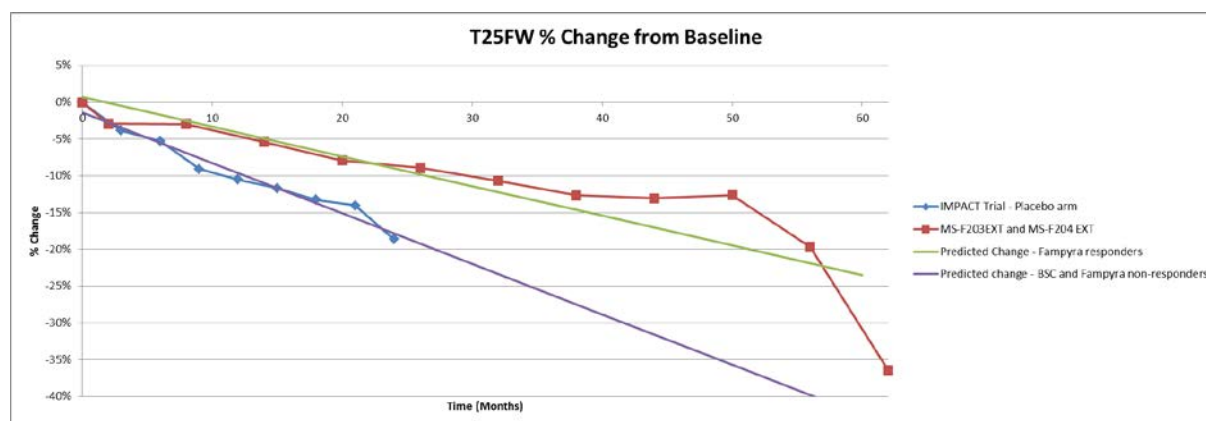
Innsendt modell

I den helseøkonomiske modellen er effektdata modellert i tre dimensjonar:

- 1) Tal på pasientar som responderer etter fire veker fampridin-behandling
- 2) Skilnad i ganghastigheit mellom BSC og respondentar på fampridin
- 3) Skilnad livskvalitet

I Biogens basecase er responsraten for fampridiningruppa henta frå ENHANCE (43 %), og responsrate for placebo sett lik 0. Etter 5 år stod 62,1 % av pasientane i modellen framleis på fampridin-behandling. Konvertert til 4-vekers syklus forventar ein at 0,73 % misser respons eller av andre grunnar avsluttar behandlinga; denne raten er henta direkte frå Shapiro *et al* 2012 (24).

Biogen har ekstrapolert prosent endring i ganghastigheiten (T25FW) til respondentane frå MS-F203 og MS-F204, og har ekstrapolert hastigheiter frå den eksterne studien (IMPACT), identifisert gjennom litteratursøk, for placebo-gruppa og pasientar utan respons på fampridin (sjå Figur 9). Ganghastigheit er i modellen knytt til ressursbruk for diverse tenester som tilpassing av heimen og til ekstra helseutfordringar som overvekt, kardiovaskulære hendingar, artritt og osteoporose (henta frå Adelphi-studien), som igjen er knytt til ekstra kostnader for oppfølging i helsetenesta.



Figur 9: Visualisering av modellert reduksjon i ganghastighet som proxy for sykdomsprogresjon i Biogen sitt basecase

Modelleringa av helserelatert livskvalitet (HRQoL) skildrast nærare under seksjon 3.4.3.

Legemiddelverkets vurdering

Effektmodelleringa er kompleks og byggjer på ulike studiar som ikkje er direkte overlappende i pasientpopulasjon eller kliniske utfall som har vært målt.

Dei kliniske studiane viser at mellom 30 % (når målt med T25FW) og 40 % (når målt med MSWS-12) av pasientane opplever effekt av fampridin. Tilsvarende tal for placeboarmen er <10 % og 30 %. Sjølv om den underliggende sjukdommen er progressiv, kan gangfunksjonen fluktuere uavhengig av progresjon. Firmaet har i sitt base case tatt vekk placeboeffekten i modelleringa, og argumenter med at det ikkje vil bli gitt placebo i klinisk praksis. Det er i klinisk praksis vanskelig å skilje ut pasientar som har effekt av placebo, og som derfor truleg ville fått betra gangfunksjon uavhengig av intervensjonslegemidlet. Det er ikkje dokumentert at det er mogleg å identifisere desse pasientane på førehand, og kostnadene til fampridin-behandling vil dermed inkludere betaling for placeboeffekt. Legemiddelverket meiner at desse pasientane også må behandlast for å oppnå den effektstorleiken som er observert i studien, og meiner det dermed ikkje blir rett å sette responsraten for placebo lik 0. Vidare kan det å vere med i ein studie i seg sjølv verke positivt på pasientrapporterte utfall, og ein placeboeffekt vil vere til stades i både aktiv og placebo-arm. Utfall i placeboarmen kan derfor seie noko om kor stor denne effekten er i aktiv arm, og Legemiddelverket kan på generelt grunnlag ikkje godta at placeboeffekten berre blir justert i komparatorarmen. Legemiddelverket godtar derfor ikkje Biogens modellering av placeboeffekten.

For di fampridin ikkje har noko sjukdomsmodulerande effekt, meiner Legemiddelverket at sjukdomsprogresjonen vil vere lik uavhengig om pasientane får placebo eller fampridin, og om dei opplever respons eller ikkje. Bakgrunnsprogresjon vil i større grad avhenge av kva form for MS pasientane har, kva EDSS-skår dei har, tid sidan diagnose, og effekt av sjukdomsmodulerande behandling. Desse parametra er i god nok grad kontrollert for i randomiseringa. Legemiddelverket godtar derfor ikkje den modelleringa av bakgrunnsprogresjon, med data frå den eksterne IMPACT studien, slik Biogen har gjort det, sjå kapittel 3.1. Legemiddelverket meiner at samanhengen mellom ganghastigheit i seg sjølv og ressursbruk knytt til følgjetilstandar som kan komme av immobilitet ikkje er vist i dei kliniske studiane for fampridin og heller ikkje godt nok dokumentert for MS. Desse følgjetilstandane er heller ikkje samla opplysingar om i hovudstudiane, men er henta frå den eksterne kjelda Adelphi-studien. Kliniske ekspertar Biogen har konsultert påpeiker at ei rekke av følgjetilstandane er knytt til høg alder generelt og ikkje MS/fampridin-behandling spesielt. Vi forventar òg at MS-pasientar innafor denne gruppa vil ha same behov for tilpassingar i heimen og andre hjelpemiddel uavhengig av kor mykje betre gangfunksjon dei får med fampridin-behandling.

Fampridin er indisert for å betre gangfunksjon i MS-pasientar med EDSS-skår mellom 4 og 7, men studiar har vist at fampridin på individnivå kan ha ei rekke andre positive effektar på MS-sjukdommen. Betre balanse (17), uthald og deltaking i samfunnet (25) og livskvalitet (22) (spesielt knytt til betring i kognisjon, depresjon og fatigue (26)) er skildra, men effektane er, på populasjonsnivå, moderate. Desse potensielle effektane fangast ikkje opp i den økonomiske analysen som Biogen har levert, og Legemiddelverket har ikkje kunna inkludere dei i vår vurdering av effekt på gruppenivå.

3.4.2 Biverknader

Innsendt klinisk dokumentasjon

Biogen har sendt inn førekomst av uønskte hendingar i alle dei store fampridinstudiane (Tabell 4), og inkluderer i tillegg til dei skildra hovudstudiane, også studiane ENABLE og LIBERTY.

Tabell 4: Biverknadsførekomst i fampridinstudiane. Henta frå Biogens STA. (Førekomst [%])

	MS-F203			MS-F204			ENHANCE		MOBILE		ENABLE		LIBERTY
	Fam	F (EXT)	P	Fam	F (EXT)	P	Fam	P	Fam	P	Fam	P	Fam
UVI	31 (14)	112 (42)	10 (14)	21 (18)	75 (35)	10 (8)	41 (13)	30 (9)	6 (9)	12 (19)	54 (8)	1 (<1)	150 (4)
Fall	36 (16)	107 (40)	11 (15)	14 (12)	88 (41)	20 (17)	24 (8)	19 (6)	4 (6)	8 (13)	48 (7)	1 (<1)	-
MS-relaps	-	87 (32)	-	-	61 (29)	-	16 (5)	11 (3)	6 (9)	3 (5)	-	-	-
Ryggsmerter	13 (6)	45 (17)	0 (0)	7 (68)	23 (11)	3 (3)	15 (5)	15 (5)	5 (7)	5 (8)	52 (7)	6 (5)	141 (3)
Hodepine	13 (6)	28 (10)	4 (6)	11 (9)	-	1 (1)	15 (5)	18 (6)	11 (16)	9 (14)	51 (7)	-	-
Nasofar.	11 (<5)	37 (14)	(<5)	6 (5)	-	(<5)	15 (5)	10 (3)	-	-	-	-	-
ØLI	14 (6)	47 (18)	7 (10)	7 (6)	31 (15)	8 (7)	6 (2)	2 (<1)	-	-	-	-	-
Hjarte/kar	-	8 (3)	-	-	1 (1)	-	34 (11)	33 (10)	3 (4)	3 (5)	69 (10)	1 (<1)	-
Mage/tarm	14 (6)	-	3 (4)	11 (9)	-	1 (<1)	8 (3)	4 (1)	-	-	-	-	-
Epileptiske anfall	1 (<1)	4 (1)	1 (<1)	1 (<1)	4 (1)	1 (<1)	-	-	-	-	-	-	-
Insomnia	19 (8)	-	3 (4)	12 (10)	-	2 (2)	-	-	-	-	65 (9)	11 (9)	-
Svimling	19 (8)	-	4 (6)	10 (8)	-	1 (1)	-	-	4 (6)	1 (2)	-	-	-
Kvalme	14 (6)	-	3 (4)	10 (8)	-	1 (1)	-	-	4 (6)	3 (5)	41 (6)	6 (5)	-

Fam./F.: fampridin; P: placebo; UVI: urinvegsinfeksjon; Nasofar.: nasofaryngitt; ØLI: øvre luftvegsinfeksjon

Innsendt modell

Førekost av uønskede hendinger i modellen er henta frå ENHANCE-studien. Biogen meiner at sidan livskvalitetsvektene er frå denne studien er eventuelle helsetap knytt til uønskede hendinger dermed truleg fanga opp i EQ-5D-3L. Førekosten av biverknader i ENHANCE samsvarar med førekosten i dei andre studiane når ein tar høgde for den litt ulike samansettinga i pasientpopulasjonen. Biverknader med førekost på minst 5 % i ENHANCE-studien, og som også var registrert i minst to av studiane i tabellen over, er inkludert i modellen.

Legemiddelverkets vurdering

Sikkerheiten ved bruk av fampridin er etterkvart veletablert. Auka risiko for epileptiske anfall, spesielt i pasientar med nedsett nyrefunksjon, førte til at FDA i 2012 kom med tilråding om å sjekke nyrefunksjon før oppstart med behandling, og årleg sjekke nyrefunksjonen. Nedsett nyrefunksjon er vanleg i eldre. Legemidlet har vore i bruk i Noreg i mange år, og Legemiddelverket er kjent med at pasientar sjølv ønsker å avslutte behandlinga dersom dei opplever uønskede hendinger. I modellen er biverknader i placeboarmen i ENHANCE-studien inkludert, men placeboeffekten av behandlinga ikkje er inkludert, og Legemiddelverket meiner dette er ulogisk modellering.

3.4.3 Helsenytt/helsetap**Innsendt dokumentasjon**

Biogen har identifisert fleire kliniske studiar der endring i helsereelatert livskvalitet ved bruk av fampridin er målt. Målingane er gjort ved hjelp av ulike instrument og resultatane varierer. Biogen har sendt inn livskvalitetsdata frå ENHANCE, der EQ-5D-3L vart brukt, og frå MOBILE, der både 5L- og 3L-versjonen av EQ-5D vart brukt. Studiedeltakarane svarte på spørjeskjema ved baseline, veke 2, veke 4, veke 8 og veke 24. Nyttevektene er verdsatt med britisk tariff. Legemiddelverket etterspurte og fekk tilsendt dokumentasjon på kor mange som ved kvar måling svarte på skjema (compliance) og korleis resultatane såg ut blant deltakarane som responderte og ikkje responderte på intervensjonen så vel som placebo.

Innsendt helseøkonomisk modell

I modellen er det mogleg å bruke resultatane frå ENHANCE (3L) og MOBILE (5L). Biogen vel å bruke den helsereelaterte livskvaliteten målt i ENHANCE i sitt basecase (Tabell 5). Svarene er konverterte til nyttevekter ved hjelp av den befolkningsbaserte britiske tariffen.

Biogen har modellert helsereelatert livskvalitet forskjellig for komparator- og intervensjonsarmen, med ein modell der respons berre blir oppnådd i intervensjonsarmen (jfr kap 3.4.1). Her er nyttevektene berekna for den delen av pasientane som rapporterte ein klinisk relevant respons i intervensjonsarmen i ENHANCE. For pasientar som avslutta behandling av ulike årsaker (biverknader, misser effekt) er nyttevektene henta frå placeboarmen i same studie. Komparatorarmen i modellen har berre éin helsetilstand og får same nyttevekt som dei som har avslutta behandling i intervensjonsarmen.

Biogen har ikkje rekna ut ei snittvekt per helsetilstand, men nyttar 4-vekers syklusar der HRQoL varierer i tråd med kva som vart rapportert ved ulike måletidspunkt i studien (veke 0, 2, 4 og 24). Nyttevektene for dei første 4 vekene er eit vekta snitt av verdiane målt ved veke 2 og veke 4. Frå veke 4 fram til veke 24 har firma brukt last observation carried forward-metoden, som føreset at nytten målt for veke 4 gjeld fram til veke 24. Frå veke 24 og utover bruker Biogen same metode og ekstrapolerer den siste nyttevekta utover heile tidshorisonten.

Tabell 5: Innsendte nyttevekter frå firma

Adjusted EQ-5D Values from ENHANCE		
Time Point	Responder	Withdrawal from Treatment, non-responder and BSC
Baseline	0.635	0.605
Week 2	0.673	0.649
Week 4	0.689	0.626
Week 24	0.677	0.634

Legemiddelverkets vurdering

Til trass for at ENHANCE er ein dobbeltblinda, randomisert studie, er det vesentleg skilnad i nyttevektene ved baseline (0,635 vs 0,605) i dei to armene, ein skilnad Biogen ikkje har justert for i modellen. I begge armene opplever pasientane betring i livskvalitet, sjølv dei som ikkje responderer på behandling. Legemiddelverket er einig i bruk av nyttevekter frå ENHANCE heller enn frå MOBILE, ettersom bruk EQ-5D-3L-versjonen er i tråd med Legemiddelverket sine retningslinjer. Nyttevektene er ikkje aldersjustert, og det er ikkje inkludert nyttetap for ev. biverknader. Biogen si sensitivitetsanalyse viser at av alle dei inkluderte parametrane, er det nyttevektene som i størst grad påverkar IKER. Spesielt nyttevekta for veke 24 og utover spelar ei viktig rolle, og gir svært breie konfidensintervall for IKER [NOK 595 594 , NOK -126 907].

Legemiddelverket meiner nyttevektene burde ha vore justert for ulikskaper ved baseline, og at tilsynelatande god randomisering ikkje veg opp for desse ubalansane. Vi kan ikkje akseptere Biogens modellering av nyttevektene. I samråd med Biogen og med støtte i ettersendt oversikt over nyttevekter i dei ulike gruppene, vurderte Legemiddelverket eit scenario der vi tilordna nyttevekt til stadium i staden for å variere nyttevekter over tid. Vi forkasta seinare denne framgangsmåten etter ei totalvurdering, sjå kapittel 4.

4 Økonomisk analyse

I denne delen av rapporten presenterer Legemiddelverket eit samandrag av den økonomiske dokumentasjonen som Biogen har levert inn for behandling med fampridin til pasientar med multipel sklerose, EDSS 4-7, og problem med gangfunksjon, og vår vurdering av denne.

Biogen har sendt inn ein kostnad per QALY-analyse der bruk av fampridin og BSC (best supportive care/støttebehandling) blir samanlikna med BSC aleine. Nyttan av fampridin er estimert i QALY og kostnadene i norske kroner.

4.1 Modell, metode og føresetnader

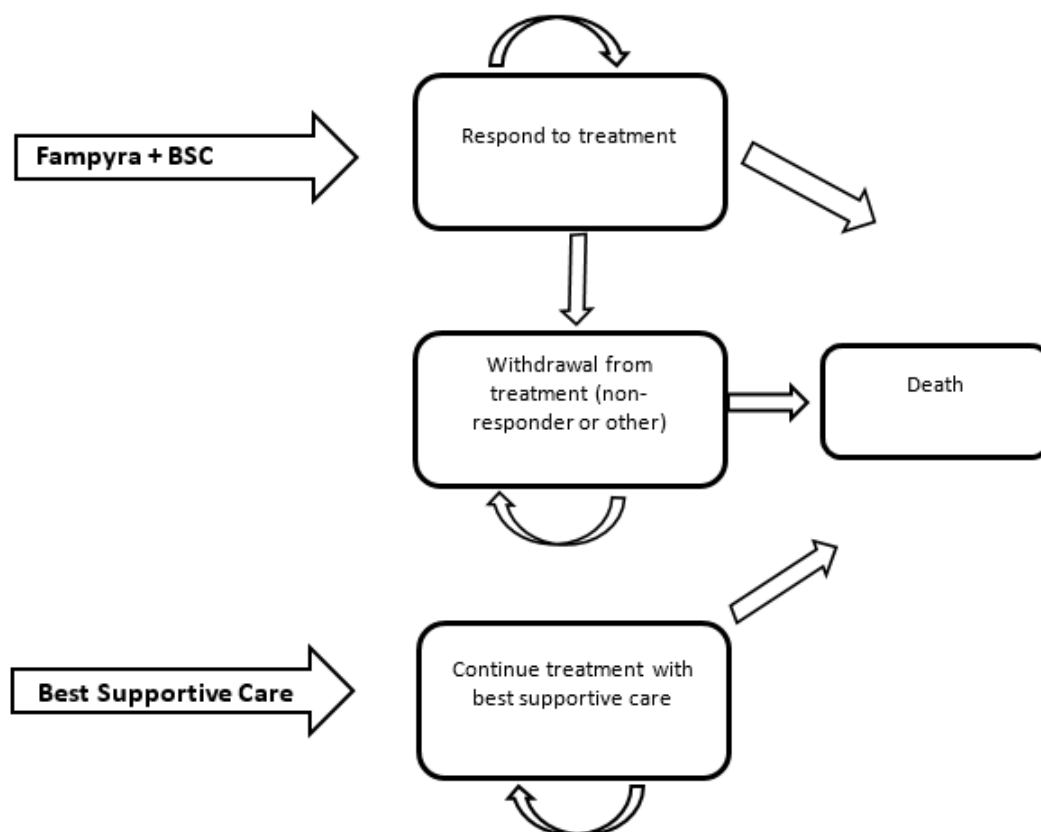
Modellschildring

Den økonomiske analysen (cost-utility analysis [CUA]) er basert på ein Markov-modell der pasientane beveger seg mellom ulike helsetilstandar over ein avgrensa tidshorisont. Modellen simulerer eit forløp for intervensjonen der pasientgruppa mottar behandling med fampridin i kombinasjon med BSC, og eit anna forløp for komparator der pasientane berre får BSC (sjå Figur 10). Totale kostnader og total nytte generert etter den bestemte tidshorisonten for kvart forløp blir brukt til å berekne inkrementell kost-nytte ratio (IKER) for intervensjonen.

Modellen bygger på følgjande føresetnader:

- sjukdomsprogresjon er modellert ved at ganghastigheiten avtar lineært som en funksjon av tid og kva helsetilstand ein er i.
- ressursbruk er modellert som en funksjon av helsetilstand og ganghastighet.
- ein forenkla struktur der helsetilstandar, nytte og ressursbruk ikkje skil mellom type MS (RRMS, SPMS, PPMS) men er ein funksjon av gavevne.

Forløpet for intervensjonsarmen (fampridin + BSC) består av 3 helsetilstandar: (1) respons på behandling, (2) ingen behandling utover BSC (avslutta fampridin-behandling enten grunna tap av effekt/respons eller biverknader) og (3) død (absorberande helsetilstand). Alle begynner i tilstand som fampridinrespondent og går vidare til BSC dersom ein ikkje har tilstrekkeleg respons eller av andre grunnar avsluttar behandling. For komparatorarmen er det berre 2 helsetilstandar: (1) BSC og (2) død. Helsetilstand 2 for intervensjonsarmen og helsetilstand 1 for komparatorarmen er den same.



Figur 10: Modellstruktur

Tabell 6: Oversikt over studiar firma har brukt til å informera parameterar i den helseøkonomiske analysen

Studie	Parametrar studien informerer i analysen
MS-F203EXT & MS-F204EXT	<ul style="list-style-type: none"> • Modellering av reduksjonen i ganghastigheit hos pasientar som mottar fampridin • Seponeringsraten for pasientar som går på fampridin
ENHANCE	<ul style="list-style-type: none"> • Responsraten • Nyttevekter • Frekvensen av ulike biverknader
IMPACT	<ul style="list-style-type: none"> • Modellering av reduksjonen i ganghastigheit hos pasientar som ikkje går på fampridin (både komparatorarmen og pasientar som ikkje responderer på fampridin og berre mottar BSC)
<i>Adelphi MS Disease Specific Programme</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Modellering av ressursbruk knytt til ganghastigheit hos personar med MS • Komorbiditetar hos personar med MS

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket er godt kjent med bruken av markovmodellar i økonomiske analysar for metodevurdering av legemiddel. Firma har valt å forenkle strukturen ved å bruke få helsetilstandar, til trass for at MS-modellar ofte inkluderer fleire helsetilstander for å kunne skilje mellom ulike EDSS-nivå hos pasientane og dermed reflektere sjukdomsprogresjonen betre (27, 28). Trass i færre helsetilstandar har logikken i modellen vore krevjande å få oversikt over. Mykje av utfordringa med den innsendte modellen er enkelte føresetnader og noko av datagrunnlaget som ligg til grunn for analysen:

- Firma meiner at ressursbruk er en funksjon av ganghastigheit (som proxy for sjukdomsprogresjon). Dette er ikkje forankra i studiar og er ei grov forenkling for å modellere sjukdomsprogresjon.
- Viktige føresetnader og parameter, slik som ganghastigheit og ressursbruk, i modellen bygger på ulike kjelder og eksterne studiar som ikkje direkte speglar relevant norsk pasientpopulasjon (IMPACT, Adelphi-studien).
- Modelling av nyttevektene og korleis den relative effekten mellom intervensjon og komparator blir reflektert i analysen ettersom placeboeffekt berre er justert for i komparatorarmen til trass for at placeboeffekten vil vere tilstades i aktiv arm (sjå elles 3.4.1).

På førespurnad frå Legemiddelverket har Biogen levert ein oppdatert modell for å kunne endre fleire viktige føresetnader enn det som i utgangspunktet var mogleg. Den nye modellen tar omsyn til effekten av behandlinga på helserelatert livskvalitet, som er det viktigaste for analysen all den tid fampridin ikkje har effekt på sjukdomsprogresjon eller levetid. Legemiddelverket meiner likevel at utfordringane knytt til modellering av effekt og livskvalitet samla er så store at vi heller ikkje kan akseptere den oppdaterte modellen.

Legemiddelverket går derfor ikkje vidare med modellen og presenterer ikkje nokon IKER.

4.1.1 Kostnader (input data)

Direkte kostnader

Innsendt dokumentasjon

Legemiddelkostnad

Det er lagt inn kostnader for fampridin med fast dose på 10 mg kvar 12. time.

Administrasjonskostnader

Ein oppfølgingskostnad for vurdering av effekt 2-4 veker etter oppstart av legemiddelet er lagt inn for alle i intervensjonsarmen.

Behandling av biverknader

Dataa for biverknader assosiert med fampridin er henta frå ENHANCE. Biogen har berre inkludert ikkje- alvorlege hendingar. Inflasjonsjusterte kostnader er henta frå Svendsen et al. 2012 (29) og aktuelle prisar på legemiddel til behandling av biverknader er henta frå Felleskatalogen.

Annan ressursbruk

Firma har ikkje brukt data frå dei kliniske studiane til å modellere kostnader og ressursbruk. Aktivitetsdrivare har firma henta frå ei ekstern kjelde (Adelphi-studien). Studien er ei tverrsnittundersøking der 340 nevrologar i Europa har samla inn pasientrapporterte data på ressursbruk hos MS-pasientar. Dataa har blitt brukt til å måle samanhengen mellom ressursbruk og ganghastigheit (målt i T25FW) ved hjelp av regresjonsanalyse. Vidare har firma modellert ressursbruken i modellen til å variere med ganghastigheiten, avhengig av om det var ein positiv eller

negativ korrelasjon for dei enkelte kostnadspostane i regresjonsanalysen. Totalen av alle kovariata medfører at ein reduksjon i ganghastigheten i modellen fører til auka kostnader. Annan ressursbruk består av følgande:

- Oppfølging hos fastlege
- Undersøking på legevakta
- Oppfølging hos spesialisthelsetenester
- Heimebesøk av fysioterapeut
- Andre heimetenester
- Innlegging på sjukehus

Satsar er henta frå Innsatsstyrt finansiering Regelverk 2019 (30).

Legemiddelverkets vurdering

Det er lite informasjon å finne om pasientgruppa som var inkludert i Adelphi-studien, og Legemiddelverket kan ikkje slå fast at populasjonen overlappar med relevant pasientgruppe i denne metodevurderinga, og dermed at ressursbruken kan overførast direkte til analysen. Firma har utført statistiske analyser for å måle samanhengen mellom ressursbruk og ganghastigheit. Analysane gav i hovudsak ikkje-signifikante samanhengar, og firma har ikkje levert noko dokumentasjon som støtter at der er ein samanheng. Biogen har likevel valt å modellere at kostnader blir påverka av ganghastigheiten i modellen fordi resultatata frå ein kjikvadrattest indikerte at hypotesen om ein samanheng ikkje kunne forkastast. Dei andre direkte kostnadane meiner Legemiddelverket er relevante.

4.1.2 Legemiddelverkets analyse

Legemiddelverket har ikkje gjort egne analyser.

5 BUDSJETTKONSEKVENSA

Legemiddelverket har gjort ei forenkla vurdering av budsjettkonsekvensar basert på historiske data på forskrivning av fampridin. Tabell 7 viser tal frå Helfo over reelle kostnader for fampridin den siste femårsperioden. Årlege behandlingarkostnader har blitt redusert dei siste åra grunna store prisreduksjoner. Beregningar viser at over 70 % av pasientane har gått på fampridin i over 5 år, men firma estimerer ei gjennomsnittleg behandlingstid på mellom 2 og 3 år. Behandlingslengde vil påverke totalarkostnadene i stor grad.

Tabell 7: Reell bruk og omsetjing årleg av fampridin i perioden 2015-2019. Tala er frå Helfo

År	Tal på brukarar	Årleg omsetjing	Årlege behandlingarkostnader per pasient	Tal på DDD	Snitt per DDD
2015	1 608	kr 69 752 909	kr 43 379	489 566	kr 142
2016	1 624	kr 46 950 691	kr 28 911	510 398	kr 92
2017	1 670	kr 45 097 027	kr 27 007	522 221	kr 86
2018	1 719	kr 34 939 785	kr 20 326	539 644	kr 65
2019	1 748	kr 36 095 261	kr 20 649	558 922	kr 65

Den månadlege arkostnaden for behandling med fampridin er NOK 1835 (maksimal AUP).

Budsjettverknaden for år 1-5 etter metodevurderinga er berekna basert på føresetnaden om at fampridin får offentlig finansiering. Vi ser på desse scenarioa:

- Preparatet får fortsatt offentlig finansiering (dvs. dagens praksis blir vidareført – eksisterande pasientar [tal frå Helfo] held fram med fampridin og nye pasientar får fampridin)
- Preparatet får fortsatt offentlig finansiering (budsjettkonsekvensar rekna med Biogens pasienttalestimat)
- Preparatet får ikkje lenger offentlig finansiering (dvs. utfasing av dagens praksis med individuell stønad – eksisterande pasientar fortsett med fampridin i 5 år, mens nye pasientar ikkje får fampridin. Tjue prosent av pasientane avsluttar behandling kvart år til år 5.)

Budsjettverknaden blir differansen mellom budsjettverknadene i scenario A/B og C. Det er for tida ei høyring om overføring av finansieringsansvaret for fampridin til spesialisthelsetenesta.

Konklusjon budsjettkonsekvensar for legemiddelbudsjettet:

Basert på data og føresetnader har det blitt estimert at å behandling med fampridin vil ha ein total årleg budsjettkonsekvens på 40-75 millionar NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret, avhengig av om vi trur at det årlege talet på pasientar har stabilisert seg på 1800, eller vil auke til 3500, som er firmaets overslag på pasientar med MS og EDSS-skår mellom 4 og 7. Budsjettberegningane er usikre og forenkla, og baserer seg på faktisk forbruk refundert frå Helfo siste fem åra med dagens maks. AUP (sjå Tabell 7).

Tabell 7: Budsjettberegningar for scenarioa A, B og C

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Scenario A - Pasienttal aukar stabilt i tråd med historisk data	1 866	1 890	1 914	1 939	1 964
Omsetning	kr 38 743 743	kr 39 240 577	kr 39 743 782	kr 40 253 439	kr 40 769 633

Scenario B - Pasienttal aukar jamt mot antallet firma estimerer som aktuelle for behandling med fampridin	2 155	2 491	2 827	3 163	3 500
Omsetning	kr 45 319 212	kr 52 385 223	kr 59 451 235	kr 66 517 247	kr 73 604 288
Scenario C - Negativt vedtak - Pasienttal avtar over 5 år	1 456	1 093	730	367	0
Omsetning	kr 30 619 384	kr 22 985 568	kr 15 351 752	kr 7 717 935	kr -
Budsjettverknad – Scenario A – scenario C	kr 8 124 359	kr 16 255 009	kr 24 392 030	kr 32 535 504	kr 40 769 633

6 Oppsummering

Basert på Legemiddelverkets kritiske vurderingar i kapitla over, har Legemiddelverket ikkje akseptert modellen. Legemiddelverket har derfor ikkje gått vidare med den helseøkonomiske analysen. Det er stor grad av uvisse knytt til modellstrukturen og verdiane som blir brukt i modellen, og som er til hinder for å kunne gjere ei truverdig helseøkonomisk analyse. Enkelte av parametra kunne justerast i modellen for ein analyse, og Legemiddelverket forsøkte fleire justeringar, men det vart til slutt svært mange endringar som måtte til for å kunne berekne ein plausibel IKER. I ei samla vurdering meiner Legemiddelverket at ved å gjere så mange endringar i ein helseøkonomisk modell, vil vi sitte igjen med ein modell med svært stor uvisse knytt til resultatata den produserer. Legemiddelverket vel derfor å forkaste modellen og ikkje presentere nokon IKER i denne metodevurderinga. Legemiddelverket har presentert ei forenkla budsjettestimering.

Legemiddelverket har vurdert nytte: Vi meiner dei kliniske studiane dokumenterer at om lag ein av tre pasientar sannsynlegvis vil ha god effekt av legemidlet og oppleve betra livskvalitet og ein enklare kvardag. Kor stor denne effekten er, og kor lenge effekten held seg, er vanskeleg å slå fast. Det er heller ikkje mogleg å føreseie kva pasientar som vil ha effekt i tråd med det som er indikasjonen: betring av gangfunksjon. Effekten på gruppenivå er moderat. Sjølv ei lita betring i gangevne vil kunne ha stor verdi for pasientar og pårørande, og det er rapportert om positive effektar utover betra gangfunksjon som ikkje eksplisitt er målt i studiane eller reflektert i analysen. Det finst i dag ingen andre medisinske alternativ indisert for å betre gangfunksjon hos MS-pasientar. Studiar viser at mange pasientar opplever god effekt på andre kroppsfunksjonar, slik som styrke i overkropp, betre balanse, mindre fatigue, i tillegg til gangfunksjon, og det norske fagmiljøet har stadfesta dette.

Legemiddelverket har vurdert ressursbruk: Fire vekers forbruk av fampridin kostar 1835,30 kroner (maks. AUP, inkl. mva), som gir ein årskostnad per pasient på 24 000 kroner. Denne kostnaden kan bli redusert når det kjem generisk konkurranse i marknaden (positive opinion gitt av EMA 23.07.2020). Bruk av fampridin krever i tillegg måling av gangfunksjon før oppstart, måling av respons etter 2-4 veker, og jamleg oppfølging for å måle effekt. Dei fleste pasientar gjennomfører allereie desse testane når dei er hos spesialist, og innføring av fampridin vil derfor ikkje føre med seg ekstra ressursbruk. Biogen argumenterer for redusert ressursbruk, men vi har ikkje gode nok data til å slå fast at der vil vere innsparingar relevante for helsetenesta.

Legemiddelverket har vurdert alvorsgrad: Vi har ikkje rekna på alvorsgrad av nedsett gangfunksjon, men meiner tap av gangfunksjon og dermed nedsett evne til å ta vare på seg sjølv, er ein alvorleg konsekvens av MS.

Legemiddelverket har vurdert uvisse: Dei viktigaste momenta for uvisse er knytt til korleis effekt og nyttevekter er modellert:

- Modellen kombinerer ei rekke datakjelder og kompatibiliteten til desse kjeldene når det kjem til utfallsmål (bruk av MSWS-12 for effekt og T25FW for progresjon) og pasientdemografi er usikker; responsrate er henta frå ein studie, utfallsmål frå ein annan, komorbiditetar er henta frå register og kan like gjerne vere konsekvens av aldring og ikkje knytt til fampridin; kostnader blir tilordna komorbiditetar utan at det ligg kliniske data til grunn.
- Bakgrunnsprogresjonen modellerast for ein populasjon som ikkje er lik den som er i studien
- Det er ubalanse i nyttevektene i behandlings- og kontrollgruppene ved basislinja
- Gjennomsnittleg tid sidan diagnose var 12,4 år i kontrollgruppa (BSC) og 10,9 år i behandlingsgruppa (fampridin). Denne skilnaden kan påverke sjukdomsprogresjonen i favør av fampridinarmen.

- Placeboresponsen er målt i EQ-5D men er ikkje modellert; biverknader for placebo er modellert.

Fleire av desse punkta kunne vi til dels justere i modellen, men med så mange store endringar ville modellresultata ha blitt svært usikre.

Legemiddelverket har vurdert budsjettverknader: Budsjettkonsekvensen vil truleg ligge mellom 40-75 millionar NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret, avhengig av om talet på pasientar held seg om lag som i dag (1800) eller aukar til Biogens estimat (3500), og av om behandlinga varer i estimerte 2-4 år eller over 5 år, slik tal frå Helfo indikerer. Behovet for støttebehandling og hjelpemiddel vil truleg ikkje endrast så lenge behovet er knytt til EDSS-stadium, sjølv om den daglege bruken av hjelpemidla kanskje kan reduserast og bidra til å betre pasientar og pårørande sin livskvalitet.

Totalvurdering: Det er per i dag ingen andre behandlingsalternativ som rettar seg spesifikt mot betring av gangfunksjon ved MS. Legemiddelverket har ikkje kunne slå fast eller utelukke om ressursbruken står i rimeleg forhold til nytten, til det er uvissa i modellen og dermed i analysen for stor. Det er vist stor grad av placeboeffekt i dei kliniske studiane, meir så i testar med subjektive endepunkt enn i dei objektive testane, og bruk av fampridin bør følgast opp med systematisk kontroll av gangfunksjon. Legemiddelverket meiner at effekten hos responderande enkeltpasientar er god, og trur kostnadseffektiviteten vil avhenge av om bruken i norsk klinisk praksis kan avgrensast til pasientar med god, vedvarande respons. Helfo har i dag ikkje sett krav om at berre legar med erfaring med å behandle MS-pasientar skal starte og følgje opp behandling med fampridin slik preparatomtalen tilrår. Om spesialistforskriving handhevast er det mogleg at ressursbruken står i rimeleg forhold til nytten, gitt alvorsgraden av nedsett gangfunksjon i pasientar med multipel sklerose.

Statens legemiddelverk, 12-08-2020

Elisabeth Bryn
enhetsleder

Saksutredere
Victoria Richardsdóttir Fife
Anette Grøvan
Tove Ragna Reksten

Referansar

1. Folkehelseinstituttet. Reseptregisteret 2020 [Available from: <http://www.reseptregisteret.no/>].
2. Legemiddelhåndbok N. Kapittel T6.5.1 Multippel sklerose. 2018 [Available from: <https://www.legemiddelhandboka.no/legacy/chapter/T6.5.1>].
3. Lunde HMB, Assmus J, Myhr KM, Bø L, Grytten N. Survival and cause of death in multiple sclerosis: a 60-year longitudinal population study. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry. 2017;88(8):621-5.
4. MS-Forbundet. MS-Rapporten 2016. Report 2016.
5. Grytten N, Torkildsen O, Myhr KM. Time trends in the incidence and prevalence of multiple sclerosis in Norway during eight decades. Acta Neurol Scand. 2015;132(199):29-36.
6. Nasjonalt Servicemiljø for medisinske kvalitetsregistre. Norsk MS-register og biobank Bergen2020 [Available from: <https://helse-bergen.no/norsk-ms-register-og-biobank/resultatportalen>].
7. Legemiddelverk S. Publiserte metodevurderinger [Available from: <https://legemiddelverket.no/offentlig-finansiering/metodevurderinger>].
8. Hayes KC. Impact of extended-release dalfampridine on walking ability in patients with multiple sclerosis. Neuropsychiatric disease and treatment. 2011;7:229-39.
9. Green R, Cutter G, Friendly M, Kister I. Which symptoms contribute the most to patients' perception of health in multiple sclerosis? Multiple sclerosis journal - experimental, translational and clinical. 2017;3(3):2055217317728301.
10. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom. [Publisert 04.2020, lest 07.2020] Tilgjengelig fra: https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/lungekreft-mesoteliom-og-thymom-handlingsprogram/Nasjonalt%20handlingsprogram%20med%20retningslinjer%20for%20diagnostikk,%20behandling%20og%20oppf%C3%B8lgning%20av%20lungekreft,%20mesoteliom%20og%20thymom.pdf/_/attachment/inline/450508a9-68f7-41b4-82a0-144671df907d:e53212ee751e4e77e55d1d09f30023275e1af6fd/Nasjonalt%20handlingsprogram%20med%20retningslinjer%20for%20diagnostikk,%20behandling%20og%20oppf%C3%B8lgning%20av%20lungekreft,%20mesoteliom%20og%20thymom.pdf.
11. Norsk Legemiddelhåndbok. T6.5.1 Multippel sklerose 2018 [updated 06.03.2018. Available from: <https://www.legemiddelhandboka.no/legacy/chapter/T6.5.1>].
12. Baert I, Smedal T, Kalron A, Rasova K, Heric-Mansrud A, Ehling R, et al. Responsiveness and meaningful improvement of mobility measures following MS rehabilitation. Neurology. 2018;91(20):e1880-e92.
13. European Medicines Agency. Preparatomtale Fampyra - 10 mg 2017.
14. Cohen JA, Cutter GR, Fischer JS, Goodman AD, Heidenreich FR, Kooijmans MF, et al. Benefit of interferon beta-1a on MSFC progression in secondary progressive MS. Neurology. 2002;59(5):679-87.
15. Pike J, Jones E, Rajagopalan K, Piercy J, Anderson P. Social and economic burden of walking and mobility problems in multiple sclerosis. BMC neurology. 2012;12:94.
16. Hobart J, Ziemssen T, Feys P, Linnebank M, Goodman AD, Farrell R, et al. Assessment of Clinically Meaningful Improvements in Self-Reported Walking Ability in Participants with Multiple Sclerosis: Results from the Randomized, Double-Blind, Phase III ENHANCE Trial of Prolonged-Release Fampridine. CNS drugs. 2019;33(1):61-79.
17. Hupperts R, Lycke J, Short C, Gasperini C, McNeill M, Medori R, et al. Prolonged-release fampridine and walking and balance in MS: randomised controlled MOBILE trial. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England). 2016;22(2):212-21.

18. Goodman AD, Brown TR, Krupp LB, Schapiro RT, Schwid SR, Cohen R, et al. Sustained-release oral fampridine in multiple sclerosis: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* (London, England). 2009;373(9665):732-8.
19. Goodman AD, Brown TR, Edwards KR, Krupp LB, Schapiro RT, Cohen R, et al. A phase 3 trial of extended release oral dalfampridine in multiple sclerosis. *Annals of neurology*. 2010;68(4):494-502.
20. Ongoing studies with PR-fampridine [Internet]. National Library of Medicine (US). [cited 27.04.2020]. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=ampyra&Search=Apply&recrs=b&recrs=a&recrs=f&recrs=d&age_v=&gndr=&type=&rslt=.
21. Goodman AD, Bethoux F, Brown TR, Schapiro RT, Cohen R, Marinucci LN, et al. Long-term safety and efficacy of dalfampridine for walking impairment in patients with multiple sclerosis: Results of open-label extensions of two Phase 3 clinical trials. *Multiple sclerosis* (Houndmills, Basingstoke, England). 2015;21(10):1322-31.
22. Marzal-Alfaro MB, Martín Barbero ML, García Domínguez J, Romero-Delgado F, Martínez Ginés ML, Herranz A, et al. Impact of fampridine on quality of life: clinical benefit in real-world practice. *European journal of hospital pharmacy : science and practice*. 2018;25(3):138-43.
23. Nasjonalt kompetansesenter for multipel sklerose. Multipel sklerose - nasjonal standard for diagnostikk, behandling og oppfølging. In: Universitetssjukehus H, editor.
24. Randall T, Schapiro FB, Theodore R, Brown, Laura Williamson,, Adrian L, Rabinowicz LM, Enrique J, Carrazana. Open-Label Extension Patient Retention Rates With Dalfampridine Extended Release Tablets in Multiple Sclerosis. 28th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis; October 10-13, 2012; Lyon, France 2012.
25. Cameron MH, Fitzpatrick M, Overs S, Murchison C, Manning J, Whitham R. Dalfampridine improves walking speed, walking endurance, and community participation in veterans with multiple sclerosis: a longitudinal cohort study. *Multiple sclerosis* (Houndmills, Basingstoke, England). 2014;20(6):733-8.
26. Korsen M, Kunz R, Schminke U, Runge U, Kohlmann T, Dressel A. Dalfampridine effects on cognition, fatigue, and dexterity. *Brain and behavior*. 2017;7(1):e00559.
27. «ID2016_100: Ocrelizumab - Indikasjon II - Behandling av primær progressiv multipel sklerose». [Publisert 09.05.2018] Tilgjengelig fra: https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Okrelizumab_PPMS%20-%20Oppdatert%20hurtig%20metodevurdering.pdf.
28. Couto E, Hamidi V, Ringerike T, Odgaard-Jensen J, Harboe I, Klemp M. Medicines used for Multiple Sclerosis – A Health Technology Assessment. Report from Norwegian Institute of Public Health. Oslo: Norwegian Institute of Public Health. Oslo: 2016. Tilgjengelig fra: https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Rapport_2016_MS%20legemidlerV5.pdf
29. Svendsen B, Myhr KM, Nyland H, Aarseth JH. The cost of multiple sclerosis in Norway. *The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care*. 2012;13(1):81-91.
30. Helsedirektoratet. Finansieringsordninger. Innsatsstyrt finansiering SIF og DRG systemet. 2019.

Appendiks 1: MSWS-12 spørjeskjema

Twelve Item MS Walking Scale (MSWS-12)

Record form

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Date Questionnaire Completed	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Subject ID Number		Subject Initials		Day	Month	Year	

If you cannot walk at all, please tick this box

<i>In the past two weeks, how much has your MS . . .</i>	Not at all	A little	Moderately	Quite a lot	Extremely
1. Limited your ability to walk?	1	2	3	4	5
2. Limited your ability to run?	1	2	3	4	5
3. Limited your ability to climb up and down stairs?	1	2	3	4	5
4. Made standing when doing things more difficult?	1	2	3	4	5
5. Limited your balance when standing or walking?	1	2	3	4	5
6. Limited how far you are able to walk?	1	2	3	4	5
7. Increased the effort needed for you to walk?	1	2	3	4	5
8. Made it necessary for you to use support when walking indoors (eg holding on to furniture, using a stick, etc.)?	1	2	3	4	5
9. Made it necessary for you to use support when walking outdoors (eg using a stick, a frame, etc.)?	1	2	3	4	5
10. Slowed down your walking?	1	2	3	4	5
11. Affected how smoothly you walk?	1	2	3	4	5
12. Made you concentrate on your walking?	1	2	3	4	5

From the numbers you circle against these questions, your healthcare professional can calculate your MSWS-12 score. This is done by adding the numbers you have circled, giving a total out of 60, and then transforming this to a scale with a range from 0 to 100. Higher scores indicate a greater impact on walking than lower scores.

To be completed by the healthcare professional

Total score _____ out of 60

Percentage _____ %

Twelve Item MS Walking Scale (MSWS-12)

Graph – Patient Progress Over Time

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
Subject ID Number			Subject Initials			First Visit Date:		Day	Month	Year		

Use the graphs below to plot the percentage score from the questionnaire at each visit. The higher the score/percentage, the greater the perceived Impact MS is having on walking ability. A change will be indicated by a reduction or increase in the score over time.

Twelve Item MS Walking Scale

