

Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste

ID2018_089: Fingolimod
(Gilenya) indikasjon II -
Behandling av relapserende
remitterende multippel sklerose
hos barn og unge

Vurdering av innsendt
dokumentasjon

24-06-2019

Statens legemiddelverk

FORORD

Implementering av Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten skal bidra til at nye metoder som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte i forhold til effekt og sikkerhet, samt konsekvenser for helsetjenesten og samfunnet før disse tas i rutinebruk. Hovedlinjene i det nye systemet er beskrevet i Nasjonal helse- og omsorgsplan 2011-2015 og Stortingsmelding 10 (2012-2013), God kvalitet – trygge tjenester. De regionale helseforetak, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet samarbeider om oppgavene knyttet til etablering og implementering av det nye systemet. Samlet skal nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten bidra til rasjonell bruk av ressursene i helsetjenestene.

Statens legemiddelverk har fått tildelt ansvar for utarbeidelse av hurtige metodevurderinger av enkeltstående legemidler. En hurtig metodevurdering er en systematisk kunnskapsoppsummering basert på forskning om effekt og sikkerhet samt vurdering av konsekvenser. For legemidler vil det som oftest dreie seg om budsjettkonsekvenser eller ressursallokering. I tillegg vurderes alvorlighetsgrad. Bevisbyrden knyttet til dokumentasjon for effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ligger alltid hos MT-innehaver for aktuelt legemiddel. Legemiddelverket kan, ved behov, gi veiledning til legemiddelfirmaene.

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfall, angitt ressursbruk samt gitte forutsetninger for analysen utarbeidet av MT-innehaver, og de presenterte resultater. Legemiddelverket utfører ikke egne helseøkonomiske analyser. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos søkeren eller på egen hånd søke etter oppdatert informasjon og foreta egne beregninger av relativ effekt, kostnader, kostnadseffektivitet, alvorlighetsgrad og budsjettkonsekvenser.

Legemiddelverket vurderer hvert av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Herunder vurderes relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. En kostnad-effektbrøk beregnes vanligvis. Legemiddelverket vurderer ikke den nytte risiko balanse som allerede er utredet under markedsføringstillatelse prosedyre. Informasjon om dette kan finnes hos EMA.

Metodevurderingene av legemidler skal understøtte kvalifiserte beslutninger om eventuell innføring, og prioriteringer som gjøres på Helseforetaksnivå. Legemiddelverket har ingen beslutningsmyndighet i dette systemet. På basis av blant annet Legemiddelverkets rapport med utredning av de tre prioriteringskriteriene vurderer beslutningstaker (Beslutningsforum) kostnad-effektbrøken opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen.

Alle våre vurderinger publiseres og rapportene er tilgjengelig for allmennheten (www.legemiddelverket.no).

OPPSUMMERING

Formål

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Gilenya (fingolimod). Legemiddelverket har vurdert klinisk effekt og sikkerhet ved bruk av Gilenya i henhold til bestilling (ID2018_089: Fingolimod (Gilenya) indikasjon II - Behandling av relapserende remitterende multippel sklerose hos barn og unge), og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Novartis.

Bakgrunn

Gilenya er et legemiddel til behandling av relapserende-remitterende multippel sklerose (RRMS). Den generelle kliniske effekten ved behandling av RRMS hos pediatriske pasienter fra 10 års alder og over er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Om lag 40 pediatriske pasienter fra 10 års alder og over er aktuelle for behandling med Gilenya hvert år i Norge ifølge Novartis.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Studien som ligger til grunn for denne metodevurderingen er den samme som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen (MT). Effektdokumentasjonen er basert på studie D2311 (PARADIGMS), som er en dobbeltblindet, randomisert, aktiv kontrollert, fase III studie hvor behandling med fingolimod sammenliknes med interferon beta-1a i behandlingen av pediatriske pasienter fra 10 år til under 18 år med RRMS. Resultatene fra studien viser at fingolimod er statistisk overlegen (superior) i forhold til interferon beta-1a når det gjelder det primære utfallsmålet, årlig anfallsrate (ARR) opptil 24 måneder. Også når det gjelder det sentrale sekundære effektendepunktet årlig rate nye eller nylig forstørrede T2-lesjoner, samt øvrige sekundære effektendepunkter, viste fingolimod en statistisk signifikant reduksjon/forbedring sammenliknet med interferon beta-1a.

Relativ effekt er ikke vurdert i denne metodevurderingen. EMA har vurdert at Gilenya (fingolimod) har en positiv nytte-risiko-balanse ved den aktuelle, godkjente indikasjonen (svært aktiv RRMS hos pediatriske pasienter fra 10 års alder og over).

Alvorlighet og helsetap

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Dette kriteriet får kun betydning dersom legemiddelfirma dokumenterer kostnadseffektivitet ved hjelp av en kostnad-effekt analyse. Novartis har i dette tilfellet kun levert inn effektdokumentasjon, og en svært forenklet budsjettanalyse. Legemiddelverket har derfor ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har ikke vurdert om behandling med Gilenya er kostnadseffektiv sammenliknet med annen behandling som i noen grad tilbys pediatriske pasienter med RRMS.

Det er kun legemiddelkostnadene som legges til grunn for den økonomiske analysen, som er en forenklet budsjettanalyse.

Budsjettkonsekvenser

Novartis har estimert at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk fingolimod (Gilenya) ved behandling av RRMS hos pediatrike pasienter fra 10 års alder og over vil være om lag 9,7 millioner NOK i det året med størst budsjettkonsekvens, basert på maks-AUP (inkl. mva.) og et scenario hvor antallet pasienter vil holde seg stabilt over den kommende femårsperioden, samt at Gilenya tar 100 % av markedet.

Med dagens tilbudte LIS-pris (LIS-AUP) vil total årlig budsjettkonsekvens bli ca. [REDACTED] NOK (inkl. mva.) i det året med størst budsjettkonsekvens og et scenario hvor antallet pasienter vil holde seg stabilt over den kommende femårsperioden, samt at Gilenya tar 100 % av markedet.

Budsjettberegningene er usikre og forenklede og dagens behandling er ikke tatt i betraktning ved beregning av budsjett (dvs. er ikke trukket fra i budsjettberegningene).

Budsjettvirkningene vil kunne variere fra år til år ettersom disse påvirkes av forhold som endringer i antall pasienter som får behandling med fingolimod (Gilenya) og av framtidige LIS-priser.

INNHOLODFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
INNHOLODFORTEGNELSE	5
LOGG	6
ORDLISTE.....	7
1 BAKGRUNN.....	8
1.1 PROBLEMSTILLING.....	8
1.2 MULTIPPEL SKLEROSE (MS)	8
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	10
1.4 BEHANDLING AV RELAPSERENDE-REMITTERENDE MULTIPPEL SKLEROSE (RRMS).....	10
1.4.1 <i>Behandling med fingolimod (Gilenya)</i>	10
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i>	11
1.4.3 <i>Komparator</i>	13
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	14
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	14
3 ØKONOMISK ANALYSE	21
3.1 METODE OG FORUTSETNINGER	21
3.1.1 <i>Kostnader (input data)</i>	21
3.2 RESULTATER.....	22
4 BUDSJETTKONSEKVENSER.....	23
5 OPPSUMMERING	26
REFERANSER.....	27
APPENDIKS 1: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN	29

LOGG

Bestilling:	ID2018_089: Fingolimod (Gilenya) indikasjon II - Behandling av relapserende remitterende multippel sklerose hos barn og unge
Forslagstiller:	Statens legemiddelverk
Legemiddelfirma:	Novartis Norge AS
Preparat:	Gilenya
Virkestoff:	Fingolimod
Indikasjon:	Gilenya er indisert som sykdomsmodifiserende monoterapi ved svært aktiv relapserende-remitterende multippel sklerose til de følgende gruppene av voksne pasienter og pediatriske pasienter fra 10 års alder og over: - pasienter med svært aktiv sykdom til tross for fullstendig og adekvat behandling med minst ett sykdomsmodifiserende legemiddel eller - pasienter med raskt utviklende alvorlig relapserende-remitterende multippel sklerose, definert ved 2 eller flere funksjonsnedsettende anfall i løpet av ett år, og med 1 eller flere gadoliniumforsterkende lesjoner påvist ved MR av hjernen eller en signifikant økning i T2 lesjonsmengden sammenlignet med tidligere MR av nyere dato.
ATC-nr:	L04AA27
Prosess	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	20-09-2018
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	21-12-2018
Klinikere kontaktet for første gang	n.a.
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	21-02-2019
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	21-02-2019
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	25-02-2019
Rapport ferdigstilt:	24-06-2019
Saksbehandlingstid:	185 dager hvorav 4 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Legemiddelverket på 181 dager.
Saksutredere:	Elin H. J. Bjørnhaug
Kliniske eksperter:	Kliniske eksperter er ikke kontaktet i denne saken.

ORDLISTE

AE	Uønsket medisinsk hendelse (Adverse Event)
AUP	Apotekenes utsalgspris
EMA	European Medicines Agency
LIS	Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler
MS	Multipel sklerose
MT	Markedsføringstillatelse
MVA	Merverdiavgift
PPMS	Primær progressiv multipel sklerose
RRMS	Relapserende-remitterende multipel sklerose
SAE	Alvorlig uønsket medisinsk hendelse (Serious Adverse Event)
SPMS	Sekundær progressiv multipel sklerose

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

Det har fram til nå ikke vært noen formelt godkjent medikamentell behandling tilgjengelig for pediatriske pasienter med multipel sklerose (MS). Fingolimod (Gilenya) er det første legemidlet på markedet som også har godkjent indikasjon til behandling av relapserende-remitterende MS (RRMS) hos barn fra 10 års alder og over.

Fingolimod fikk markedsføringstillatelse i Norge og EU 17.03.2011, og ble markedsført i Norge 01.05.2011, den gang kun til behandling av voksne pasienter med RRMS. Det ble på den tiden ikke gjennomført noen hurtig metodevurdering av legemidlet, men legemidlet inngikk i en fullstendig metodevurdering utført av Kunnskapscenteret (i dag Folkehelseinstituttet), som ble ferdigstilt i 2016 (Oppdrag ID2014_032 i Nye metoder). Fingolimod inngår i LIS-anbudsordningen for MS-legemidler (gjeldende avtaleperiode 01.03.2019 - 28.02.2020) (1).

I 2017 ble det søkt om utvidelse av indikasjonen til også å gjelde behandling av RRMS for pediatriske pasienter fra 10 år og over, og fingolimod fikk markedsføringstillatelse for denne nye utvidete indikasjonen 22.11.2018. Bestillerforum har bestilt en forenklet metodevurdering av Legemiddelverket for denne nye indikasjonen.

1.2 MULTIPPEL SKLEROSE (MS)

Generelt

Multipel sklerose (MS) er en kronisk, immun-mediert neurologisk sykdom som kjennetegnes av demyelinisering og aksonal degenerasjon i sentralnervesystemet. Sykdommen viser seg ved en rekke ulike neurologiske symptomer og funn som varierer over tid og gir ulik grad av invaliditet.

Årsaken til sykdommen er ukjent, men en antar at den utvikles som en uvanlig respons på en eller flere miljøfaktorer hos arvelig disponerte personer. Det er holdepunkter for at tobakksrøyking øker risikoen for å få MS. Man antar også at D-vitaminmangel og infeksjon med Epstein-Barr-virus har betydning. En rekke gener er funnet å være knyttet til MS, og immunrelaterte gener synes å ha størst betydning. Sykdommen debuterer vanligvis omkring 30 års alder, og sees hyppigere hos kvinner enn hos menn (i forholdet 2,3:1) (2).

Det er to hovedforløp for sykdommen. Det ene starter med perioder med relativt akutte forverrings-episoder (attakker) som går helt eller delvis tilbake (remisjon) i løpet av 4-8 uker, og kalles relapserende-remitterende MS (RRMS). Disse utgjør ca. 80-85 % av pasientene med MS. Hos ca. 30 % av disse har sykdommen et relativt benignt forløp. Gunstige prognostiske faktorer er sensoriske debutsymptomer og lange intervaller mellom akutte forverringer. Omtrent halvparten vil imidlertid etter gjennomsnittlig 15-20 år utvikle et sekundært, kronisk progressivt forløp, med en gradvis forverring med økende funksjonstap uten klart definerte attakker. Dette kalles sekundær progressiv MS (SPMS).

Det andre hovedforløpet gjelder for en mindre gruppe MS-pasienter (ca. 15-20 %) som har såkalt primær,

kronisk progressiv MS (PPMS), hvor symptomene helt fra begynnelsen av gradvis (over minst 12 måneder) øker i antall og intensitet, uten angrep og remisjon, men stabile perioder kan forekomme underveis. En mindre andel pasienter med PPMS kan oppleve angrep og/eller pågående sykdomsaktivitet som kan påvises ved MR-undersøkelse (2, 3).

De vanligste symptomene ved MS er synsforstyrrelser, problemer med motorikk, blære- og seksualfunksjonsforstyrrelser, smerter og andre sensibilitetsforstyrrelser. Sykdommen gir ofte en uttalt utmattelse (fatigue) og ca. halvparten av pasientene får kognitive vansker (2).

Norge har en høy forekomst av MS. Prevalens av MS i Norge er tidligere estimert å være cirka 200 tilfeller per 100.000 innbyggere (4). Dette skulle tilsi at ca. 11 000 personer lever med MS i Norge, i en befolkning på ca. 5 300 000 (5). Tallene synes imidlertid å være noe økende, og MS-forbundet oppgir at man regner med at over 12 000 personer har MS i Norge i dag. Videre regner man med at mellom åtte og 12 personer per 100.000 innbyggere årlig får sykdommen. Det vil si at mellom 500 og 550 personer per år får MS i Norge (6).

MS hos barn

Hos om lag 3-5 % av pasientene debuterer sykdommen i barne- eller ungdomsalder, og da vanligvis med et relapsende-remitterende sykdomsforløp (3, 7, 8). Angrepsraten i løpet av de første årene med sykdommen er mer enn dobbelt så høy blant pediatriske MS-pasienter som hos voksne MS-pasienter, og angrepene er ofte mer alvorlige hos barn/ungdom. En stor andel barn/ungdom opplever imidlertid at MS-angrepene går helt tilbake (9, 10). Sykdomsprogressjonen er saktere hos barn med MS enn hos voksne MS-pasienter, og både tiden det tar før fysisk invaliditet oppstår og før et sekundært progressivt forløp av sykdommen oppnås er lengre for MS som debuterer i barneårene i forhold til MS som debuterer i voksen alder (8, 11). Det er i en studie vist at det tar ca. 10 år lengre tid før pasienter oppnår sekundær progressiv MS (SPMS) og irreversibel invaliditet, og pasientene er om lag 10 år yngre når dette inntreffer, hvis debut av MS-symptomene er i barne- eller ungdomsalder, sett i forhold til pasienter med debut av MS-symptomene i voksen alder (8).

Med utgangspunkt i insidensraten hos voksne, dvs. at mellom 500 og 550 personer per år får MS i Norge i dag, vil dette tilsvare om lag 15-28 nye tilfeller av MS hos barn/ungdom per år. Det finnes imidlertid ikke noe eget register over barn/ungdom med MS og tallene på hvor mange barn/ungdommer som har MS i Norge er derfor usikre.

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Dette kriteriet får kun betydning dersom legemiddelfirma dokumenterer kostnadseffektivitet ved hjelp av en kostnad-effekt analyse. Novartis har imidlertid i dette tilfellet kun levert inn effektdokumentasjon, og en svært forenklet budsjettanalyse. Legemiddelverket har derfor ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

1.4 BEHANDLING AV RELAPSERENDE-REMITTERENDE MULTIPPEL SKLEROSE (RRMS)

1.4.1 Behandling med fingolimod (Gilenya)

- Indikasjon

Fingolimod er indisert som sykdomsmodifiserende monoterapi ved svært aktiv relapserende-remitterende multipel sklerose til de følgende gruppene av voksne pasienter og pediatriske pasienter fra 10 års alder og over:

- Pasienter med svært aktiv sykdom til tross for fullstendig og adekvat behandling med minst ett sykdomsmodifiserende legemiddel,
- eller
- Pasienter med raskt utviklende alvorlig relapserende-remitterende multipel sklerose, definert ved 2 eller flere funksjonsnedsettende anfall i løpet av ett år, og med 1 eller flere gadoliniumforsterkende lesjoner påvist ved MR av hjernen eller en signifikant økning i T2 lesjonsmengden sammenlignet med tidligere MR av nyere dato.

- Virkningsmekanisme

Fingolimod er en sfingosin-1-fosfat-reseptormodulator. Fingolimod metaboliseres av sfingosinkinase til den aktive metabolitten fingolimodfosfat. Fingolimodfosfat bindes ved lave nanomolare konsentrasjoner til sfingosin-1-fosfat-reseptor 1 (S1P-R1) som finnes på lymfocytter, og krysser raskt blod-hjernebarrieren og bindes til S1P-R1 som finnes på nerveceller i sentralnervesystemet (CNS). Ved å virke som en funksjonell antagonist på S1P-reseptorer på lymfocytter, blokkerer fingolimodfosfat lymfocyttenes evne til å forlate lymfeknuter. Dette skaper en redistribusjon i stedet for en deplesjon av lymfocytter. Dyrestudier har vist at denne redistribusjonen reduserer infiltrasjon av patogene lymfocytter, inkludert proinflammatoriske Th17 celler til CNS, hvor de ville blitt involvert i nerveinflammasjon og skade på nervevev. Dyrestudier og *in vitro* eksperimenter indikerer at fingolimod også kan virke via interaksjon med S1P-reseptorer på nerveceller.

- Dosering

Hos voksne er anbefalt dose en 0,5 mg kapsel tatt oralt én gang daglig.

Hos pediatriske pasienter (10 år og over) er den anbefalte dosen avhengig av kroppsvekt:

- Pediatriske pasienter med kroppsvekt ≤ 40 kg: en 0,25 mg kapsel tatt oralt én gang daglig.

- Pediatriske pasienter med kroppsvekt >40 kg: en 0,5 mg kapsel tatt oralt én gang daglig.

Pediatriske pasienter som starter med 0,25 mg kapsler og senere når en stabil kroppsvekt på over 40 kg skal bytte til 0,5 mg kapsler. Ved bytte fra daglig dosering på 0,25 mg til 0,5 mg, anbefales det å gjenta samme overvåking av første dose som ved behandlingsoppstart. Fingolimod kan tas med eller uten mat. Kapslene skal alltid svelges hele, uten at de åpnes.

- Bivirkninger

I den kontrollerte pediatriske studien (studie D2311/PARADIGMS) var sikkerhetsprofilen hos pediatriske pasienter (fra 10 år til under 18 år), som fikk fingolimod 0,25 mg eller 0,5 mg daglig, generelt tilsvarende sikkerhetsprofilen sett hos voksne. Nevrologiske og psykiatriske lidelser ble imidlertid oftere observert i studien. Forsiktighet skal utvises hos denne subgruppen som følge av svært begrenset tilgjengelig kunnskap fra den kliniske studien.

I den pediatriske studien ble tilfeller av krampeanfoll rapportert hos 5,6 % av pasientene behandlet med fingolimod og hos 0,9 % av pasientene behandlet med interferon beta-1a.

Depresjon og angst er kjent for å forekomme hyppigere i populasjonen med multipel sklerose.

Depresjon og angst er også rapportert hos pediatriske pasienter behandlet med fingolimod.

Milde, isolerte økninger i bilirubin er sett hos pediatriske pasienter som får fingolimod.

I tillegg foreligger en mer omfattende dokumentasjon av sikkerhetsprofilen til fingolimod fra tidligere studier i voksne pasienter med RRMS. Det er f.eks. kjent at oppstart av behandling med fingolimod fører til forbigående reduksjon av hjertefrekvensen og kan også være forbundet med forsinket atrioventrikulær overledning, inkludert forekomst av isolerte rapporter av forbigående, spontant opphørende komplett AV-blokk. Også makulaødem er blant de kjente bivirkningene og kan oppstå i løpet av de første 3-4 månedene med behandling, men forekomsten er mindre vanlig.

For utfyllende informasjon om fingolimod henvises det til preparatomtalen for Gilenya (12).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Det finnes en «Nasjonal faglig retningslinje for diagnostikk, attack- og sykdomsmodulerende behandling av multipel sklerose» fra Helsedirektoratet, sist revidert i 2017 (3). Denne retningslinjen gir anbefalinger på attack- og sykdomsmodulerende behandling av MS hos voksne og praktisk informasjon om bruk av aktuelle legemidler, men omfatter ikke behandling av barn (kun meget kort omtalt).

Ved sikker MS diagnose anbefales det at forebyggende (sykdomsmodulerende) legemiddelbehandling startes så tidlig som mulig hos alle, inkludert barn (3, 13).

Immunmodulerende (sykdomsmodifiserende) legemiddelbehandling ved MS har hovedsakelig en betennelsesdempende/forebyggende effekt. Derfor vil målgruppen for slik behandling være pasienter med MS-sykdomsaktivitet med nye betennelsesepisoder i hjerne/ryggmarg, som kjennetegnes ved MS-attakker og/eller kontrastladning eller nye signalendringer i hjerne eller ryggmarg ved MR-undersøkelse.

Det er vist at pasienter med attackpreget MS (RRMS) og pasienter i tidlig fase av sekundær progressiv MS (SPMS) med fortsatt attackaktivitet kan ha effekt av slik behandling. Behandlingen reduserer risiko for tilkomst av nye angrep og påfølgende utvikling av permanent funksjonssvikt (14).

Det er iverksatt en anbudsordning for innkjøp av legemidler til behandling av MS i Norge (1). Dette medfører at valg av legemiddelbehandling for pasienter med MS skal styres av en rangering av godkjente legemiddelbehandlinger, basert på hvilken behandling som har den laveste behandlingstkosten per år (pris). Legemidlene som inngår i denne LIS-anbefalingen er inndelt i tre hovedgrupper (sammenlikningsgruppe 1-3), og grupperingene er til dels basert på sykdomsaktivitet og til dels på legemidlenes administrasjonsform. Spesielle forhold som påvirker legemiddelvalg hos den enkelte pasient må også tas i betraktning, i tillegg til sykdomsaktivitet (f.eks. JC-virusstatus, komorbiditet, bivirkningsrisiko og fremtidig graviditetsønske). Dersom det rimeligste behandlingsovervalget fra anbudsanbefalingene av medisinske årsaker ikke kan benyttes, kan forskrivende lege velge et dyrere alternativ. Avvik fra føringene i anbudet skal begrunnes i pasientens journal.

Følgende legemidler inngår i disse LIS-anbefalingene (ikke rangert): injeksjonspreparatene interferon beta (Avonex, Betaferon, Rebif), peginterferon beta (Plegridy) og glatirameracetat (Copaxone, Copemyl), de perorale behandlingene dimetylfumarat (Tecfidera), fingolimod (Gilenya), cladribin (Mavenclad) og teriflunomid (Aubagio), samt natalizumab (Tysabri) som administreres som infusjon.

Det bemerkes at disse LIS-anbefalingene gjelder for behandling av voksne MS-pasienter.

Ingen av disse legemidlene er formelt godkjent med indikasjon for bruk hos barn/ungdom med RRMS, men for flere av preparatene (Avonex, Betaferon, Copaxone, Rebif, Tecfidera) er det i preparatomtalen under ulike kapitler gitt informasjon om bruk hos barn/ungdom, herunder til dels også dosering, basert på begrensede publiserte data for det enkelte legemidlet. Noen av preparatene (Betaferon, Copaxone) anbefales ikke brukt hos barn under 12 år, mens andre ikke anbefales brukt hos barn/ungdom under 18 år (Aubagio) pga. ingen tilgjengelige data.

De ulike legemidlene blir brukt i noen grad i behandlingen av barn/ungdom med MS (off-label behandling). For barn/ungdom over 12 år med aktiv sykdom har man lengst erfaring med interferon-beta og glatirameracetat injeksjoner, som har vært ansett som trygg behandling med moderat effekt. Peroral behandling med teriflunomid brukes i økende grad, og ved høyaktiv sykdom er behandling med natalizumab intravenøst brukt. Fingolimod ved høyaktiv sykdom brukes i økende grad også til barn/ungdom. For barn under 12 år foreligger ingen anbefalinger, utover at valg av immunmodulerende behandling bør vurderes individuelt (15). Opplysninger fra Reseptregisteret viser bruk i klinisk praksis. Se kap. 4 (Budsjettkonsekvenser) hvor dette illustreres nærmere.

1.4.3 Komparator

Som angitt i avsnittet over, er det i dag ingen annen formelt godkjent aktiv behandling til barn/ungdom med MS, og behandlingen som har vært gitt anses å være off-label.

Fingolimod er tidligere godkjent og etablert i behandlingen av voksne pasienter med RRMS, og er også rangert i de gjeldende LIS-anbudsanbefalingene for behandling av MS. Det finnes p.t. ikke god nok dokumentasjon for å etablere relevant komparator, og det vurderes derfor ikke hensiktsmessig å gjøre noen nærmere vurdering av relevant komparator for pediatriske RRMS-pasienter, som forventes å utgjøre en liten andel av den totale RRMS-populasjonen.

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Novartis har ikke gjennomført systematiske litteratursøk i relevante databaser. Studien som ligger til grunn for denne søknaden er imidlertid den samme som ble brukt for å søke om markedsføringstillatelse (MT). EMA har vurdert at fingolimod gir en nytte som overstiger risikoen ved den aktuelle, godkjente indikasjonen (svært aktiv relapserende-remitterende multipel sklerose hos pediatriske pasienter fra 10 års alder og over) (16). Den aktuelle studien er oppsummert i Tabell 1 under.

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

Følgende studie ble identifisert, og er relevant for metodevurderingen:

Tabell 1: Oversikt over relevante, innsendte studier

Studie	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning/ kontrollarmen	Primære utfallsmål	Sekundære utfallsmål
PARADIGMS (CFTY720D2311) NCT01892722 (12, 17)	Barn/ungdom i alderen 10-17 år med RRMS og EDSS skår 0 til 5,5. (n=215)	Fingolimod peroralt 0,5 mg pr. dag (>40 kg kroppsvekt), eller 0,25 mg pr. dag (≤40 kg kroppsvekt). Behandlingstid opptil 24 mnd (2 år).	Interferon beta-1a intramuskulært 30 µg én gang ukentlig. Behandlingstid opptil 24 mnd. (2 år).	Årlig attackrate (ARR*).	Årlig rate nye eller nylig forstørrede T ₂ - lesjoner; Tid til første attakk; Andel pasienter uten attakk; Antall Gd-forsterkede T ₁ -lesjoner.

*ARR – annualized relapse rate.

Studie D2311 (PARADIGMS) er en dobbeltblindet, randomisert, aktiv kontrollert, fase III studie hvor behandling med fingolimod sammenliknes med interferon beta-1a i behandlingen av pediatriske pasienter fra 10 år til under 18 år med RRMS. Studien inkluderte 215 pasienter. Pasientene ble randomisert 1:1 til enten fingolimod 0,25 mg (kroppsvekt ≤40 kg) eller 0,5 mg (kroppsvekt >40 kg) peroralt én gang daglig (n=107), eller til interferon beta-1a 30 mikrogram ved intramuskulær injeksjon én gang ukentlig (n=108). En pasient i interferon-armen ble randomisert, men mottok ikke behandling med studielegemiddel, slik at antall pasienter i denne armen som mottok studielegemiddel var n=107. Behandlingsvarighet i denne dobbeltblindete delen av studien var opptil 24 måneder (2 år).

Pasientkarakteristika ved baseline var:

- Gjennomsnittsalder: 15,3 år (median 16 år)
- Gjennomsnittlig sykdomsvarighet (fra første symptom): 2,1 år (median 1,5 år)
- Gjennomsnittlig EDSS skår: 1,54 (median 1,5)

Hovedandelen av pasientene var Tanners stadi¹ 2 eller høyere (94,4 %) og var >40 kg (95,3 %). Om lag 63 % av pasientene hadde ikke tidligere mottatt noen behandling for sin MS (behandlingsnaive), mens om lag 32 % av pasientene hadde tidligere mottatt behandling med et interferon, og om lag 9 % av pasientene hadde mottatt annen sykdomsmodifiserende behandling. Pasientene hadde i gjennomsnitt hatt 2,4 angrep i de to årene forut for screening til studien.

Samlet fullførte 180 (84 %) pasienter den dobbeltblindete delen (hovedfasen) med studielegemiddel (n=99 [92,5 %] i fingolimod-armen, 81 [75 %] i interferon beta-1a-armen).

De fleste av pasientene ble behandlet i ett år (102 [95,3 %] i fingolimod-armen og 88 [82,2 %] i interferon beta-1a-armen), mens bare 28 % av pasientene i fingolimod-armen (30/107) og 17,8 % (19/107) i interferon beta-1a-armen ble behandlet i 2 år. Median behandlingstid i studien var 634 dager i fingolimod-armen og 547 dager i interferon beta-1a-armen. Median behandlingstid for begge behandlingsarmene samlet var 587 dager (tilsvarer 1,61 år).

Noen hovedresultater er vist i Tabell 2 under.

¹ Det er vanlig å bruke Tanners stadier som inndeler pubertetsutviklingen ut i fra ytre tegn, brystutvikling hos jenter (B1-B5), pubesbehåring hos jenter og gutter (P1-P5) og genitaliautvikling hos gutter (G1-G5) for å beskrive hvor langt i pubertetsutviklingen barnet har kommet (Tanners stadi <2 er f.eks. prepuberal) (jf. Generell veileder i pediatri; Norsk barnelegeforening. Tilgjengelig fra Helsebiblioteket:

<https://www.helsebiblioteket.no/pediatriveiledere?menuitemkeylev1=5962&menuitemkeylev2=5964&key=144406>)

Tabell 2: Studie D2311 (PARADIGMS): hovedresultater (12)

	Fingolimod 0,25 mg eller 0,5 mg	Interferon beta-1a 30 mikrog
Kliniske endepunkter	N=107	N=107 [#]
Årlig anfallsrate (primært endepunkt)	0,122**	0,675
Prosentandel pasienter som var anfallsfrie ved 24 måneder	85,7**	38,8
MR endepunkter		
Årlig rate for antallet nye eller nylig forstørrede T2-lesjoner	n=106	n=102
Justert gjennomsnitt	4,393**	9,269
Antall Gd-forsterkede T1-lesjoner per scanning frem til måned 24	n=105	n=95
Justert gjennomsnitt	0,436**	1,282
Årlig rate av hjerneatrofi fra baseline og frem til måned 24	n=96	n=89
Minste kvadratiske gjennomsnitt	-0,48*	-0,80
#	En pasient randomisert til å få interferon beta-1a ved intramuskulær injeksjon var ikke i stand til å svelge dobbel-"dummy" legemidlet, og avbrøt studiedeltagelsen. Pasienten ble ekskludert fra den fulle analysen og sikkerhetssettet.	
*	p < 0,05, ** p < 0,001, sammenliknet med interferon beta-1a.	
	Alle analyser av kliniske endepunkter var basert på det fulle analysesettet.	

Resultatene fra studien viser at fingolimod er statistisk overlegen (superior) i forhold til interferon beta-1a når det gjelder det primære utfallsmålet, årlig anfallsrate (ARR) opptil 24 måneder, hos pediatriske pasienter med RRMS. ARR-ratio var 0,181 (95 % KI: 0,180-0,303; p < 0,001) og tilsvarer en signifikant reduksjon på 81,9 % i ARR til fordel for fingolimod sammenliknet med interferon beta-1a.

Også når det gjelder det sentrale sekundære effektendepunktet årlig rate nye eller nylig forstørrede T2-lesjoner, viste fingolimod en statistisk signifikant reduksjon på 52,6 % sammenliknet med interferon beta-1a (rate ratio 0,474 [95 % KI: 0,361-0,622]; p < 0,001). Også for øvrige sekundære effektendepunkter viste fingolimod en statistisk signifikant forbedring sammenliknet med interferon beta-1a.

Bivirkninger var også et sekundært endepunkt i PARADIGMS-studien. Totalt var forekomsten av uønskede medisinske hendelser (AE) 88,8 % i fingolimod-armen og 95,3 % i interferon beta-1a-armen.

Fem pasienter (4,7 %) i fingolimod-armen og 3 pasienter (2,8 %) i interferon beta-1a-armen hadde AE som resulterte i seponering av studielegemidlet. Tilsvarende hadde totalt 18 pasienter (16,8 %) i fingolimod-armen og 7 pasienter (6,5 %) i interferon beta-1a-armen minst en alvorlig uønsket medisinsk hendelse (SAE). Det ble ikke rapportert noen dødsfall underveis i studien.

AE som ble rapportert hos minst 10 % av pasientene som fikk enten fingolimod eller interferon beta-1a i studien er vist i Tabell 3 under.

Tabell 3: Uønskede medisinske hendelser (AE) (safety populasjonen) (17)

Event	Fingolimod (N=107)	Interferon Beta-1a (N=107)
	no. of patients (%)	
All events†		
Any adverse event	95 (88.8)	102 (95.3)
Adverse event leading to interruption of trial regimen	12 (11.2)	3 (2.8)
Adverse event leading to discontinuation of trial regimen	5 (4.7)	3 (2.8)
Any serious adverse event	18 (16.8)	7 (6.5)
Adverse events reported in ≥10% of patients in either group and adverse events of special interest		
Alanine aminotransferase increased	4 (3.7)	5 (4.7)
Aspartate aminotransferase increased	0	5 (4.7)
Chills	1 (0.9)	11 (10.3)
Cough	10 (9.3)	12 (11.2)
γ-Glutamyltransferase increased	4 (3.7)	0
Headache	34 (31.8)	32 (29.9)
Influenza	12 (11.2)	4 (3.7)
Influenza-like illness	5 (4.7)	40 (37.4)
Leukopenia	15 (14.0)	3 (2.8)
Pyrexia	8 (7.5)	22 (20.6)
Upper respiratory tract infection	17 (15.9)	5 (4.7)
Viral upper respiratory tract infection	23 (21.5)	26 (24.3)
White-cell count decreased	6 (5.6)	0

* Adverse events were coded according to the preferred terms in the *Medical Dictionary for Regulatory Activities*, version 20.0.

† Excluded were relapses of multiple sclerosis that were reported as adverse events.

I PARADIGMS-studien var sikkerhetsprofilen hos pediatriske pasienter (fra 10 år til under 18 år), som fikk fingolimod (0,25 mg eller 0,5 mg daglig), generelt tilsvarende sikkerhetsprofilen sett hos voksne. Nevrologiske og psykiatriske lidelser ble imidlertid oftere observert i studien, og tilfeller av epileptiske anfall, angst, nedstemthet og depresjon ble rapportert med en høyere forekomst hos pasienter behandlet med fingolimod, sammenlignet med pasienter behandlet med interferon beta-1a.

Studier som pågår

Den aktuelle studien (PARADIGMS) er så langt ikke meldt avsluttet og pågår fortsatt med tanke på innsamling av langtidsdata (ytterligere opptil 5 års behandling). I forlengelsesfasen av studien er det kun behandling med fingolimod (0,25 mg eller 0,5 mg, avhengig av kroppsvekt) som blir gitt til pasientene.

Legemiddelverket er ikke kjent med andre pågående studier med fingolimod i denne pasientpopulasjonen, og Novartis har heller ikke gitt opplysninger om dette i søknaden.

Det foreligger imidlertid studier med andre virkestoff til behandling av pediatriske pasienter med RRMS. For ytterligere opplysninger om disse studiene henvises det til nettstedet [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov).

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

Effekt og sikkerhet av fingolimod hos pediatriske pasienter fra 10 år til <18 år med RRMS er basert på én randomisert, aktivt kontrollert klinisk fase III-studie (PARADIGMS). Denne studien lå til grunn for markedsføringstillatelsen til fingolimod som gjelder for denne pasientpopulasjonen. Det er i studien benyttet anerkjente og relevante endepunkter for effekt og sikkerhet, og Legemiddelverket mener den foreliggende dokumentasjonen er av tilstrekkelig god kvalitet for å beskrive klinisk effekt og sikkerhet.

Det er viktig å være oppmerksom på at den tilgjengelige kunnskapen fra den kliniske studien er begrenset (215 pediatriske pasienter inkludert i studien), og det er lite data knyttet til pediatriske pasienter med kroppsvekt ≤ 40 kg (10 [4,7 %] av pasientene i studien) og prepuberale pasienter (Tanner stadie <2) (10 [4,7 %] av pasientene i studien). Antall pasienter ≤ 12 år utgjør ca. 10 % av pasientene i studien (n=22; 13 pasienter i fingolimod-armen og 9 pasienter i interferon beta-1a-armen). Også i aldersgruppa mellom 12-14 år er antallet pasienter beskjedent (16 pasienter i fingolimod-armen og 19 pasienter i interferon beta-1a-armen).

Studielengden i PARADIGMS (den dobbeltblindete delen, hovedfasen) er kort (opptil 24 måneders behandling; median behandlingstid for begge behandlingsarmene samlet er 1,61 år), og langtidsdata >2 år i den pediatriske populasjonen er så langt ikke tilgjengelig (ca. 100 pasienter ble behandlet med fingolimod i ett år, og kun 28 % av pasientene i fingolimod-armen (30/107) og 17,8 % (19/107) i interferon beta-1a-armen ble behandlet i 2 år). Dette må ses i forhold til det kroniske sykdomsforløpet til RRMS. Resultater fra oppfølgingsfasen av studien vil derfor være av stor interesse med hensyn til langtidsbruk (sikkerhet og effekt).

Det er fra bruk hos voksne pasienter kjent at fingolimod har en rekke svært alvorlige og potensielt fatale bivirkninger, særlig knyttet til virkningsmekanismen (immunsuppressiv effekt). Sikkerhetsdata fra behandling med fingolimod hos voksne pasienter med RRMS (både fra kliniske studier og fra flere års klinisk bruk etter markedsføring) inngår som støttende dokumentasjon, ettersom dokumentasjonsgrunnlaget i pediatriske pasienter med RRMS er begrenset. Sikkerhetsprofilen hos pediatriske pasienter er generelt vurdert som tilsvarende sikkerhetsprofilen sett hos voksne pasienter, og advarsler og sikkerhetsregler for voksne vil derfor også gjelde for pediatriske pasienter. Det er samtidig viktig å merke seg at data fra voksne pasienter behandlet med fingolimod ikke kan erstatte eller nødvendigvis ekstrapoleres direkte til pediatriske pasienter, fordi visse bivirkninger trolig kun viser seg i den pediatriske

populasjonen, f.eks. er avhengig av modningen til aktuelle organsystemer (hud, luftveier, nyrer, lever, blod-hjerne-barrieren), metabolisme, samt påvirkning på barnets vekst og utvikling. Langtidsbehandling med fingolimod hos pediatriske pasienter er en særlig sikkerhetsbekymring, og langtidsdata knyttet til slik bruk vil derfor være viktig å skaffe til veie. Sikkerhetsbekymringene er imidlertid forsøkt ivaretatt, både gjennom begrensninger til bruk i den godkjente indikasjonen (dvs. pasienter med svært aktiv sykdom, eller pasienter med raskt utviklende alvorlig RRMS), og gjennom anbefalinger om tett og målrettet oppfølging av pasientene (både ved oppstart av behandlingen og underveis i behandlingsforløpet), som angitt i preparatomtalen til fingolimod (12). EMA har vurdert at nytte-risiko-balansen til fingolimod i den aktuelle pediatriske populasjonen er positiv.

Det framkommer ikke at livskvalitetsmålinger ble gjennomført som en del av den aktuelle kliniske studien. Dette kan sies å være en svakhet, men antas å være mindre relevant i denne metodevurderingen. Studien er gjennomført i en pediatrisk pasientpopulasjon hvor tilgang på relevante måleinstrumenter for livskvalitet utviklet spesielt for barn er begrenset. Det finnes en barnevennlig versjon av det generiske måleinstrument for livskvalitet EQ-5D (EQ-5D-Y), men preferansetariffene er ikke tilpasset barn. Det gjenstår forskning for å utvikle tariffer som er tilpasset barn (18). Legemiddelverket godtar derfor at det ikke er sendt inn dokumentasjon for behandlingens innvirkning på pasientenes helserelaterte livskvalitet (HRQoL).

Legemiddelverket anser at innsendt klinisk dokumentasjon er tilstrekkelig som grunnlag for metodevurderingen.

3 ØKONOMISK ANALYSE

3.1 METODE OG FORUTSETNINGER

Det ble etterspurt en forenklet metodevurdering etter avgjørelse i Bestillerforum 22.10.2018 for denne nye og utvidete indikasjonen (RRMS hos pediatriske pasienter fra 10 år og over).

Den økonomiske analysen fra Novartis er ikke bygget på en sammenlikning av relativ effekt med en valgt komparator, men illustrerer en svært forenklet budsjettkonsekvens ved å godta indikasjonsutvidelsen. Gilenya (fingolimod) er så langt det første legemidlet på markedet som også har godkjent indikasjon til behandling av RRMS hos barn fra 10 års alder og over.

Gilenya finnes allerede markedsført i Norge med styrken 0,5 mg fingolimod (pakningener med 7 kapsler og 28 kapsler), til bruk hos voksne pasienter. Indikasjonsutvidelsen medfører at også styrken 0,25 mg fingolimod vil markedsføres i Norge (samme pakningsstørrelser). Hos pediatriske pasienter (10 år og over) er den anbefalte dosen avhengig av kroppsvekt, og den laveste styrken 0,25 mg fingolimod skal benyttes av pediatriske pasienter med kroppsvekt ≤ 40 kg (1 kapsel tatt oralt én gang daglig). Pediatriske pasienter med kroppsvekt >40 kg skal benytte styrken 0,5 mg fingolimod (1 kapsel tatt oralt én gang daglig).

Det antas at de fleste pasienter i aldersgruppen 10-17 år vil ligge i vektintervallet >40 kg og derfor vil være aktuelle for behandling med daglig 0,5 mg dose, på lik linje som anbefalt dose for voksne pasienter ≥ 18 år. Doseringene er i henhold til preparatomtalen (12).

Legemiddelverkets vurdering

Det tas utgangspunkt i doseringsanbefalingene som er angitt i preparatomtalen for Gilenya, og dette er akseptabelt ettersom disse antas kommer til å bli fulgt i klinisk praksis. Antakelsen om kroppsvekt >40 kg for de fleste pasienter i aldersgruppen 10-17 år er også rimelig å forvente, og støttes også av data fra Vekststudien i Bergen (19). Novartis opplyser at de vil tilby de to styrkene 0,25 mg og 0,5 mg fingolimod med like pakningsstørrelser til samme pris, slik at det ikke er nødvendig å ta hensyn til ev. forskjell i kroppsvekt for de ulike aldersgruppene.

3.1.1 Kostnader (input data)

Innsendt dokumentasjon

Legemiddelkostnader

I Novartis sin analyse er prisen basert på maks-AUP (inkl. mva.) og anbudspris (både med og uten mva.) benyttet. Det er tatt utgangspunkt i prisen for Gilenya 0,5 mg blisterpakning med 28 kapsler, men de to styrkene 0,25 mg og 0,5 mg fingolimod med like pakningsstørrelser tilbys til samme pris.

Tabell 4: Priser (NOK) for Gilenya (fingolimod)

Preparat	Maks-AUP (inkl. mva.)	Maks-AUP (uten mva.)	LIS-AUP (inkl. mva.)	LIS-AUP (uten mva.)	Pris per doseringsenhet (kapsel) maks-AUP (uten mva.)	Pris per doseringsenhet (kapsel) LIS-AUP (uten mva.)
Gilenya 0,5mg, 28 kapsler	18 600,20	14 880,16	■	■	531,43	■

Kostnader knyttet til oppfølging av pasientene

Det er i analysen ikke inkludert kostnader knyttet til medisinsk oppfølging av den enkelte pasient, som vil være nødvendig både ved oppstart av behandlingen og underveis i behandlingsforløpet, jf. anbefalingene i preparatomtalen (12).

Legemiddelverkets vurdering

Det vurderes slik at kostnader knyttet til medisinsk oppfølging av den enkelte pasient vil utgjøre en viss kostnad, likevel aksepteres det at disse kostnadene ikke er inkludert i denne forenklete analysen. Alle MS-pasienter vil følges opp tett uavhengig av terapivalg, og det vil for øvrig være tilsvarende medisinsk oppfølging av barn/ungdom behandlet med fingolimod som hos voksne, derfor vil det ikke være en ekstra kostnad forbundet med en ev. innføring av fingolimod til barn.

3.2 RESULTATER

I det følgende presenteres beregning av årskostnader knyttet til behandling med Gilenya (fingolimod). Kun legemiddelkostnader er presentert i Tabell 5 under.

Tabell 5: Legemiddelkostnader for behandling med Gilenya (fingolimod) (uten mva.)

Prisgrunnlag Gilenya 0,5mg, 28 kapsler	Pris per doseringsenhet (kapsel)	Pris per år per pasient (årskostnad)
Maks-AUP (uten mva.)	531,43	193 972
LIS-AUP (uten mva.)	■	■

Til sammenlikning er det i Tabell 6 under vist årskostnader knyttet til annen legemiddelbehandling som tilbys pediatrike pasienter med RRMS, ifølge opplysninger hentet fra Reseptregisteret. Beregningene av årskostnader er gjort av LIS, men presenteres her uten mva.

Tabell 6: Legemiddelkostnader for ulike MS-legemidler (priser i NOK uten mva.) –basert på beregninger gjort av Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS)

	Årskostnad i LIS-AUP (uten mva.)
Interferon beta 1a: - Avonex - Rebif	■
Interferon beta 1b: - Betaferon Bayer - Betaferon Orifarm	■
Glatirameracetat: - Copemyl - Copaxone	■
Teriflunomid (Aubagio)	■
Dimetylfumarat	■
Kladribin (Mavenclad)	■

4 BUDSJETTKONSEKVENSER

Data fra Reseptregisteret viser at flere av legemidlene som i dag er godkjent til behandling av voksne pasienter med RRMS i noen grad også blir benyttet i behandlingen av barn/ungdom med MS i Norge. Tabell 7 viser antall pasienter som har fått forskrevet de enkelte legemidlene til behandling av MS, fordelt på aldersgruppene 10-14 år og 15-19 år, for årene 2015-2018. Da er sykehusadministrerte legemidler ikke tatt med i betraktningen. Det er ukjent hvor stor denne andelen er.

Tabell 7: Forskrivning av ulike legemidler til behandling av MS for årene 2015-2018 fordelt på aldersgruppene 10-14 år og 15-19 år (pasientens alder) – tall fra Reseptregisteret ved Nasjonalt folkehelseinstitutt (rapportdato 25.04.2019)

	2015		2016		2017		2018	
	10-14 år	15-19 år	10-14 år	15-19 år	10-14 år	15-19 år	10-14 år	15-19 år
Interferon beta 1a	<5	8	<5	6	0	<5	<5	0
Interferon beta 1b	0	<5	0	<5	0	0	0	0
Glatirameracetat	0	<5	0	0	0	<5	0	<5
Teriflunomid	0	<5	0	7	0	7	<5	10
Dimetylfumarat	0	6	0	5	0	<5	0	<5
Fingolimod	<5	7	<5	13	<5	10	<5	7
Kladribin	0	0	0	0	0	0	0	5
Antall pasienter summert*	8	33	8	35	4	29	12	30
Maksimalt antall pasienter	41		43		33		42	

* Antall pasienter <5 er satt til 4 personer i oppsummeringen i tabellen over.

På bakgrunn av data fra Reseptregisteret har Novartis antatt at ca. 40 pasienter er aktuelle for behandling med Gilenya hver år i Norge, og at dette antallet vil holde seg stabilt over den kommende femårsperioden. Novartis oppgir i søknaden at de har forespurt MS-forbundet og klinisk ekspert (nevrolog) ved OUS Rikshospitalet, som ikke har noen tall på antall barn/ungdommer med MS i Norge.

Novartis legger også til grunn at Gilenya, som det første legemidlet på markedet som også har godkjent indikasjon til behandling av RRMS hos barn fra 10 års alder og over, vil ta hele markedsandelen i den pediatriske pasientpopulasjonen (RRMS-pasienter f.o.m. 10 år t.o.m. 17 år).

Tabell 8: Antall pasienter aktuelle for behandling med Gilenya i femårsperioden 2019-2023 basert på Novartis sine antakelser

	2019	2020	2021	2022	2023
Aktuelle pasienter som antas å bruke legemidlet i Norge	40	40	40	40	40

Tabell 9: Budsjettkonsekvens (NOK) for 40 helårspasienter beregnet på grunnlag av maks-AUP og LIS-AUP (stabilt antall pasienter over 5-årsperioden)

År	Maks-AUP (inkl. mva.)	LIS-AUP (inkl. mva.)
2019	9 698 676	
2020	9 698 676	
2021	9 698 676	
2022*	9 698 676	
2023*	9 698 676	

*Legemiddelverket er av Novartis gjort kjent med at patentet til Gilenya vil gå ut i løpet av 2022. Det forventes derfor at det i løpet av noen få år vil bli ytterligere konkurranse og potensielt lavere priser når et nytt generisk legemiddel til fingolimod kommer på markedet.

Det finnes ikke noe eget register over barn/ungdom med MS og tallene på hvor mange barn/ungdommer som har MS i Norge er derfor usikre. Reseptregisteret inkluderer heller ikke opplysninger om sykehusadministrerte legemidler. Dersom man i tillegg tar utgangspunkt i insidensraten hos voksne (mellom 500 og 550 personer per år får MS i Norge i dag), at hos om lag 3-5 % av pasientene debuterer sykdommen i barne- eller ungdomsalder (tilsvarer om lag 15-28 nye tilfeller av MS hos barn/ungdom per år), kan det derfor ikke utelukkes at det forventede pasientantallet er noe underestimert og kan tenkes bli akkumulert over en femårsperiode. Opplysningene fra Reseptregisteret tyder imidlertid på at antallet pediatriske MS-pasienter som mottar behandling for sin MS holder seg relativt stabilt over år. Den godkjente indikasjonen til Gilenya er på grunn av sikkerhetsbetyrninger begrenset til å gjelde for pasienter med svært aktiv sykdom, eller pasienter med raskt utviklende alvorlig RRMS, noe som skulle tilsi at behandlingen nok ikke vil igangsettes hos alle pediatriske MS-pasienter. Med utgangspunkt i den store usikkerheten knyttet til pasientantallet, aksepterer Legemiddelverket antakelsene og forenklingene som Novartis legger til grunn i sine budsjettberegninger.

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over, har Novartis estimert at å behandle aktuelle pasienter med Gilenya (fingolimod) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 9,7 millioner NOK i det året med størst budsjettkonsekvens, basert på maks-AUP (inkl. mva.) og et scenario hvor antallet pasienter vil holde seg stabilt over den kommende femårsperioden, samt at Gilenya tar 100 % av markedet.

Med dagens tilbudte LIS-pris (LIS-AUP) vil total årlig budsjettkonsekvens bli ca. [REDACTED] NOK (inkl. mva.) i det året med størst budsjettkonsekvens og et scenario hvor antallet pasienter vil holde seg stabilt over den kommende femårsperioden, samt at Gilenya tar 100 % av markedet.

Budsjettberegningene er usikre og forenklete, og dagens behandling er ikke tatt i betraktning ved beregning av budsjett (dvs. er ikke trukket fra i budsjettberegningene).

Budsjettkonsekvensene vil påvirkes av endringer i antall pasienter som får behandling med Gilenya (fingolimod) og av fremtidige LIS-priser.

5 OPPSUMMERING

Det har fram til nå ikke vært noen formelt godkjent medikamentell behandling tilgjengelig for pediatriske pasienter med multipel sklerose (MS). Gilenya (fingolimod) er det første legemidlet på markedet som også har godkjent indikasjon til behandling av relapserende-remitterende MS (RRMS) hos barn fra 10 års alder og over. Legemidlet har fra tidligere godkjent bruk til behandling av voksne pasienter med RRMS. Gilenya inngår i LIS-anbudsordningen for MS-legemidler (gjeldende avtaleperiode fra 01.03.2019 til 28.02.2020) (1).

Det ble etterspurt en forenklet metodevurdering etter avgjørelse i Bestillerforum 22.10.2018 for denne nye og utvidete indikasjonen (RRMS hos pediatriske pasienter fra 10 år og over).

Novartis har i dette tilfellet kun levert inn effektdokumentasjon, og en svært forenklet budsjettanalyse for å illustrere budsjettkonsekvensen ved å godta indikasjonsutvidelsen.

Effektdokumentasjonen er basert på studie D2311 (PARADIGMS), som er en dobbeltblindet, randomisert, aktiv kontrollert, fase III studie hvor behandling med fingolimod sammenliknes med interferon beta-1a i behandlingen av pediatriske pasienter fra 10 år til under 18 år med RRMS. Behandlingsvarighet i den dobbeltblindete delen av studien var opptil 24 måneder (2 år). Resultatene fra studien viser at fingolimod er statistisk overlegen (superior) i forhold til interferon beta-1a når det gjelder det primære utfallsmålet, årlig anfallsrate (ARR) opptil 24 måneder. Også når det gjelder det sentrale sekundære effektendepunktet årlig rate nye eller nylig forstørrede T2-lesjoner, samt øvrige sekundære effektendepunkter, viste fingolimod en statistisk signifikant reduksjon/forbedring sammenliknet med interferon beta-1a.

Legemiddelverket har ikke vurdert om behandlingen med Gilenya (fingolimod) er kostnadseffektiv sammenliknet med annen behandling som i noen grad tilbys pediatriske pasienter med RRMS (off-label behandling).

Det er kun legemiddelkostnadene som legges til grunn for den økonomiske analysen, som er en forenklet budsjettanalyse. Budsjettvirkningene vil kunne variere fra år til år ettersom disse påvirkes av forhold som endringer i antall pasienter som får behandling med Gilenya (fingolimod) og av framtidige LIS-priser.

Statens legemiddelverk, 24-06-2019

Elisabeth Bryn
enhetsleder

Elin H. J. Bjørnhaug

REFERANSER

1. Sykehusinnkjøp HF (divisjon legemidler). LIS-avtale 1905 MS for immunmodulerende (sykdomsmodifiserende) medikamenter med indikasjonen multippel sklerose (MS). 2019 [updated 18.01.2019. Available from: https://sykehusinnkjop.no/Documents/Legemidler/Avtaler%20og%20anbefalinger/2019/2019_01_18%20Offentlige%20anbefalinger%201905%20MS.pdf.
2. Norsk legemiddelhåndbok. T6.5.1 Multippel sklerose [updated 06.03.2018. Available from: <https://www.legemiddelhandboka.no/legacy/chapter/T6.5.1>.
3. Helsedirektoratet. Nasjonal faglig retningslinje for diagnostikk, attack- og sykdomsmodulerende behandling av multippel sklerose 2017 [updated 30.05.2017. Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/multippel-sklerose>.
4. Berg-Hansen P, Moen S, Harbo H, Celius E. High prevalence and no latitude gradient of multiple sclerosis in Norway. *Multiple Sclerosis Journal*. 2014;20(13):1780-82.
5. Statistisk sentralbyrå. Befolkning (1. kvartal 2019) 2019 [updated 20.05.2019. Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/folkemengde>.
6. MS-forbundet. Fakta om MS - Statistikk om MS 2018 [updated Desember 2018. Available from: <https://www.ms.no/fakta-om-ms/hva-er-ms/statistikk-om-ms>.
7. Jancic J, Nikolic B, Ivancevic N, Djuric V, Zaletel I, Stevanovic D, et al. Multiple Sclerosis in Pediatrics: Current Concepts and Treatment Options. *Neurol Ther*. 2016;5:131-43.
8. Renoux C, Vukusic S, Mikaeloff Y, Edan G, Clanet M, Dubois B, et al. Natural History of Multiple Sclerosis with Childhood Onset. *N Engl J Med*. 2007;356:2603-13.
9. Fay A, Mowry E, Strober J, Waubant E. Relapse severity and recovery in early pediatric multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2012;18(7):1008-12.
10. Gorman M, Healy B, Polgar-Turcsanyi M, Chitnis T. Increased Relapse Rate in Pediatric-Onset Compared With Adult-Onset Multiple Sclerosis. *Arch Neurol*. 2009;66(1):54-9.
11. Simone I, Carrara D, Tortorella C, Liguori M, Lepore V, Pellegrini F, et al. Course and prognosis in early-onset MS: comparison with adult-onset forms. *Neurology*. 2002;59(12):1922-8.
12. Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC): Gilenya (fingolimod). [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gilenya-epar-product-information_no.pdf.
13. Helse Bergen - Haukeland universitetssykehus. Nasjonal standard for diagnostikk, behandling og oppfølging ved multippel sklerose 2017 [Available from: https://helse-bergen.no/seksjon/Nasjonal_MS/Documents/21462_Nasjonal%20standard_MS_digital.pdf.
14. Nasjonal kompetansetjeneste for multippel sklerose (MS). Forebyggende behandling 2017 [updated 19.09.2017. Available from: <https://helse-bergen.no/nasjonale-kompetansetjeneste-for-multippel-sklerose-ms/forebyggende-behandling>.
15. Sandvig I, Barlinn J. Norsk MS-veileder - Barn og unge med MS 2018 [updated 05.03.2018. Available from: https://helse-bergen.no/seksjon/MS_veileder/Documents/Kapittel%209%20Barn%20og%20unge%20med%20MS/9.1%20Barn%20og%20unge%20med%20MS.pdf.

16. European Medicines Agency. Assessment report - Gilenya 2018 [updated 20.09.2018]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/gilenya-h-c-2202-x-0044-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
17. Chitnis T, Arnold D, Banwell B, Brück W, Ghezzi A, Giovannoni G, et al. Trial of Fingolimod versus Interferon Beta-1a in Pediatric Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2018;379(11):1017-27.
18. EuroQol Group. EQ-5D-Y (Youth) [updated 18.04.2017]. Available from: <https://euroqol.org/eq-5d-instruments/eq-5d-y-about/>.
19. Vekststudien i Bergen 1 og 2 [Available from: <http://www.vekststudien.no/>].

APPENDIKS 1: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN

Legemiddelverket har i flere år vurdert kostnadseffektivitet av legemidler som søker opptak til forhåndsgodkjent refusjon. Slike vurderinger baserer seg på "Forskrift om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften)".

Følgende faglige kriterier vurderes:

- Om legemidlet skal brukes til behandling av alvorlige sykdommer eller av risikofaktorer som med høy sannsynlighet vil medføre eller forverre alvorlig sykdom
- Om sykdommen eller risiko for sykdom som nevnt i punktet over medfører behov eller risiko for gjentatt behandling over en langvarig periode
- Om legemidlet har en vitenskapelig godt dokumentert og klinisk relevant virkning i en definert, aktuell pasientpopulasjon
- Om kostnadene ved bruk av legemidlet står i et rimelig forhold til den behandlingmessige verdi og til kostnader forbundet med alternativ behandling.

Produsenten av legemiddelet utarbeider en legemiddeløkonomisk analyse for å dokumentere at disse kriteriene er oppfylt hvorpå Legemiddelverket kritisk vurderer den innsendte analysen med tilhørende dokumentasjon.

Legemiddelverket har fra 2013 fått i oppdrag fra Helse- og omsorgsdepartementet å vurdere kostnadseffektiviteten av legemidler som vurderes innført i spesialisthelsetjenesten. Vurderingen baseres i hovedsak på legemiddeløkonomiske analyser utarbeidet av legemiddelprodusenten etter tilsvarende mal som for blåreseptsaker.

Vurdering av kostnadseffektivitet kan bidra til at samfunnet kan velge de tiltakene som maksimerer nytt gitt hensyn til fordeling m.m.

For lettere å forstå innholdet i rapporten gis det nedenfor en kort innføring i helseøkonomiske begreper som også i denne saken vil kunne forekomme.

Legemiddeløkonomisk evaluering – er en helseøkonomisk evaluering der intervensjonene som evalueres er legemidler

Intervensjon – er det behandlingalternativet/legemidlet som vurderes og som er utgangspunkt for analysen.

Komparator – er det behandlingalternativet/legemidlet som sannsynligvis vil fortrenses dersom intervensjonen tas i bruk.

ICER – er en måleenhet for kostnader i forhold til effekt, for vurdering av kostnadseffektivitet. ICER står for incremental cost-effect ratio, og angir den inkrementelle kostnads-effekt raten (IKER på norsk):

$$\text{ICER} = \frac{\text{Kostnader Intervensjon} - \text{Kostnader Komparator}}{\text{Helseeffekt Intervensjon} - \text{Helseeffekt Komparator}}$$

Dette betyr at ICER påvirkes av både kostnader og effekter. Usikkerheter rundt en eller begge av disse, kan ha stor betydning for ICER. I analysene inngår legemiddelkostnader, men også kostnader til sykehusinnleggelse, primærhelsetjenesten m.m. knyttet til de to behandlingene (intervensjon og komparator). ICER angir således netto merkostnad per vunnet enhet helseeffekt for den nye behandlingen sammenliknet med komparator, for eksempel merkostnader per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALYs).

Kostnadseffektivitet – en intervensjon vurderes gjerne som kostnadseffektiv (sammenliknet med komparator) dersom ICER er lavere enn det man er villig til å betale for helseeffekten som oppnås. Betalingsvilligheten kan variere med alvorlighetsgrad, effektstørrelse m.m.

Modeller – For vurdering av kostnadseffektivitet brukes ofte helseøkonomiske beregningsmodeller. Dette fordi datagrunnlaget fra kliniske studier ofte er for begrenset til å vurdere alle relevante helseeffekter og kostnader over tilstrekkelig lang tidsperiode. I modellene kombineres best mulig informasjon fra ulike kilder matematisk for å anslå forventede effekter på helse, livskvalitet og kostnader av ulike behandlinger.

QALY – er et mål på størrelsen av helsegevinster. QALY står for quality adjusted life year, og angir effekt både på levetid og helserelatert livskvalitet. Til beregningene benyttes QALY-vekter (også kalt nyttevekter) for ulike helsetilstander, fra 0 ved død til 1 ved full helse. Ett år med perfekt helse tilsvarer 1 QALY. Dersom et tiltak øker levetiden til en pasient med 1 år, men at kvaliteten på dette året vurderes som lavere enn perfekt helse, vil denne gevinsten få en lavere verdi enn 1. Også effekten av tiltak som ikke er livsforlengende kan måles i QALY, i det de kan bedre helsetilstanden til pasienten i en gitt periode.

LYG – er en måleenhet som angir helseeffekten i vunne leveår (life years gained). Denne måleenheten kobles ofte opp mot kostnaden for en behandling og uttrykkes som merkostnad per vunne leveår. I motsetning til QALY tar LYG ikke hensyn til livskvaliteten i de vunne leveårene.

TTO – er en måte å måle QALY på. TTO står for "time trade off", og går ut på at man enten beskriver en helsetilstand for et individ, eller spør en pasient med tilstanden man ønsker å undersøke, om hvordan han verdsetter tilstanden. Dette gjøres ved at individet blir bedt om å angi hvor mye tid i perfekt helse, av en fremtidig periode på 10 år, individet er villig til å oppgi for å unngå 10 år i tilstanden man vil verdsette.

SG – er en måte å måle QALY på. SG står for "standard gamble", og går ut på at man enten beskriver en helsetilstand for et individ, eller spør en pasient med tilstanden man ønsker å undersøke, om hvordan han verdsetter tilstanden. Dette gjøres ved at individet blir presentert for to alternativer: Alternativ 1 er å leve resten av livet med tilstanden man vil verdsette; alternativ 2 er en fiktiv intervensjon som enten vil gjøre individet frisk fra tilstanden for resten av individets levetid eller være dødelig. Individet blir så spurt om hvor liten sannsynlighet for overlevelse ved intervensjonen individet vil være villig til å akseptere, og

fortsatt takke ja til intervensjonen. Er tilstanden veldig alvorlig og lite ønskelig, vil pasienten være villig til å risikere livet i større grad og akseptere en lavere sannsynlighet for å overleve intervensjonen.

Analyseperspektiv – angir hvilket perspektiv analysen har. Her skiller man gjerne mellom helsetjenesteperspektiv og samfunnsperspektiv. Mens helsetjenesteperspektivet kun tar hensyn til effekter og kostnader i helsetjenesten vil man i et samfunnsperspektiv i tillegg også inkludere andre gevinster/kostnader utenom spesialisthelsetjenesten som endringer i produktivitetstap, spart tid osv.

Ekstrapolering – innebærer framskrivning av data utover tidsperioden med konkrete studiedata. Dette vil si en form for modellering av sannsynligheten for fremtidige hendelser basert på tilgjengelige data. Dette gjøres for eksempel i analyser hvor det kun finnes studiedata for en kortere periode. Sannsynligheten for overlevelse vurderes da utover tidsperioden dekket av tilgjengelige studiedata, og man lager en prognose på bakgrunn av dette. En slik ekstrapolering vil kunne brukes som grunnlag for et tidsperspektiv som er lengre enn det finnes studiedata for.

Diskontering – er en metode som benyttes for å kunne sammenlikne og summere helseeffekter og kostnader som oppstår i ulike år. De årlige helse- og kostnadsvirkninger omregnes til en nåverdi og i en slik nåverdiberegning blir både helseeffekter og kostnader diskontert med en rate som i skrivende stund er 4 prosent per år. Dette antas å gjelde de fleste tiltak innen helsesektoren. Nåverdien regnes ut etter følgende formel hvor P er nåverdi, F er kostnaden (eller helseeffekten), t er tiden og r er diskonteringsraten:

$$P = \frac{F}{(1 + r)^t}$$

Deterministisk sensitivetsanalyse (DSA) – er en usikkerhetsmåling som brukes for å undersøke robustheten av analysen. DSA tar utgangspunkt i en deterministisk hovedanalyse. I den deterministiske hovedanalysen bruker man en fastsatt verdi for hver parameter uten å ta hensyn til usikkerheten rundt parameteren. I en deterministisk *sensitivetsanalyse* endrer man en og en eller kun et mindre antall variabler om gangen. Ved å gjøre dette får man se effekten en bestemt variabel har på utfallet.

Probabilistisk sensitivetsanalyse (PSA) – er en usikkerhetsmåling som brukes for å undersøke robustheten av analysen. De enkelte parametre i den økonomiske beregningsmodellen tilordnes en sannsynlighetsfordeling. I en probabilistisk sensitivetsanalyse utføres en rekke (f.eks. 2000) simuleringer med modellen. I hver simulering trekkes en verdi for hver parameter ut ifra sannsynlighetsfordelingene. Modellen simuleres så med disse parameterverdiene. Hver simulering gir et anslag på kostnader og effekt. En kan derfor si at i en PSA endrer man en rekke gitte variabler innenfor et forhåndsbestemt intervall samtidig i hver simulering. Resultatene av simuleringene presenteres gjerne som en «sky» i et diagram med merkostnader og mereffekt på hver akse.

Cost effect acceptability curve (CEAC) – er en kurve som viser sammenhengen mellom betalingsvillighet og sannsynligheten for kostnadseffektivitet (dvs at ICER er lavere enn ulike nivåer for betalingsvillighet). Kurven er basert på probabilistiske simuleringer og brukes for å vurdere om et tiltak er kostnadseffektivt eller ikke avhengig av hvor tiltaket kan plasseres, over eller under CEAC.