

Natalizumab ved multippel sklerose: Vurdering av eksisterende helse- økonomiske evalueringer

Notat fra Kunnskapssenteret
hasteoppdrag
september 2007

 Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten

Hovedfunn: Den systematiske gjennomgangen av helseøkonomiske evalueringer av natalizumab hos pasienter med MS resulterte i funn av tre rapporter som presenterte to ulike modeller relevante for Norge. • Alle analysene indikerer at natalizumab gir en økning i antall vunne kvalitetsjusterte leveår i forhold til dagens behandling med sykdomsmodifiserende behandling (DMDs). • Kostnaden per vunne kvalitetsjusterte leveår i disse analysene varierte betydelig, fra kr 993 036 (kun direkte kostnader inkludert) til at natalizumab var kostnadsbesparende fordi behandlingen medførte mindre behov for helse- og omsorgstjenester og gav økt produktivitet (indirekte kostnader inkludert). • Vår vurdering av disse studiene er at det er vanskelig å konkludere med om og i hvilken grad natalizumab er kostnadseffektivt sammenliknet med eksisterende behandling for den aktuelle pasientgruppen. Dette skyldes tre hovedforhold: 1. Ingen av analysene er utført på natalizumab i forhold til eksisterende behandling med DMDs i den relevante undergruppen av MS-pasienter, godkjent for bruk i Norge. 2. Usikkerhet i dataene som inngår i analysen. I modellen er effektdataene

(fortsetter på baksiden)

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Postboks 7004, St. Olavs plass
N-0130 Oslo
(+47) 23 25 50 00
www.kunnskapssenteret.no
ISBN: 978-82-8121-172-8

september 2007

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten



(fortsettelsen fra forsiden)

fra den kliniske studien ekstrapolert fra 2 år til 20 år. I de helseøkonomiske analysene der natalizumab er sammenliknet med eksisterende behandling, er dette gjort ved usikre, indirekte sammenlikninger av effektdata fra ulike studier/kilder. Det er også usikkerhet knyttet til modelleringen av behandlingsavbrudd i analysene, og anslagene på kostnader. 3. Studiene sier lite om graden av usikkerhet i data og analysene totalt sett. Bare én av disse analysene har forsøkt å kvantifisere usikkerhet gjennom en probabilistisk sensitivitetsanalyse. **Om notatet:** Analyser av kostnadseffektivitet gir beslutningstakere informasjon om kostnaden av et tiltak i forhold til effekten. Slike analyser vil også kunne gi informasjon om hvor sikre eller usikre disse beregningene er, og være et hjelpemiddel for å peke på områder som framtidige analyser og forskning bør se nærmere på. Oppdragsgiver for notatet er Sosial- og helsedirektoratet. **Metode:** Systematisk gjennomgang av eksisterende helseøkonomiske analyser.

- Tittel** Natalizumab ved multippel sklerose: Vurdering av eksisterende helseøkonomiske evalueringer
- Institusjon** Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
- Ansvarlig** John-Arne Røttingen, *direktør*
Marianne Klemp Gjertsen, *forskningsleder*
- Forfattere** Johansen, Karianne, *seniorrådgiver* (prosjektleder)
Aaserud, Morten, *seniorrådgiver*
Neilson, Aileen Rae, *senior helseøkonom*
- ISBN** 978-82-8121-172-8
- Notat** September – 2007
- Produkt** Hasteoppdrag
- Rapporttype** Helseøkonomisk evaluering (egentlig kunnskapsoppsummering)
- Antall sider** 48 (68 med vedlegg)
- Oppdragsgiver** Sosial- og helsedirektoratet
- Sitering** Johansen K, Aaserud M, Neilson AR Natalizumab ved multippel sklerose: Vurdering av eksisterende helseøkonomiske evalueringer. Notat september - 2007. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, 2007.
- Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten** fremskaffer og formidler kunnskap om effekt av metoder, virkemidler og tiltak og om kvalitet innen alle deler av helsetjenesten. Målet er å bidra til gode beslutninger slik at brukerne får best mulig helsetjenester. Senteret er formelt et forvaltningsorgan under Sosial- og helsedirektoratet, uten myndighetsfunksjoner. Kunnskapssenteret kan ikke instrueres i faglige spørsmål.
- Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Oslo, september 2007

Oppsummering

Hovedfunn: Den systematiske gjennomgangen av helseøkonomiske evalueringer av natalizumab hos pasienter med MS resulterte i funn av tre rapporter der to ulike modeller relevante for Norge ble presentert.

Alle analysene indikerer at natalizumab versus dagens behandling med sykdomsmodifiserende behandling (DMDs) gir en økning i antall vunne kvalitetsjusterte leveår. Kostnaden per vunne kvalitetsjusterte leveår i disse analysene varierte betydelig, fra kr 993 036 (kun direkte kostnader inkludert) til at natalizumab var kostnadsbesparende fordi behandlingen medførte mindre behov for helse- og omsorgstjenester og gav økt produktivitet (indirekte kostnader inkludert).

Vår vurdering av disse studiene er at det er vanskelig å konkludere med om og i hvilken grad natalizumab er kostnadseffektivt sammenliknet med eksisterende behandling for den aktuelle populasjonen. Dette skyldes tre hovedforhold:

1. Ingen av analysene er utført på natalizumab versus eksisterende behandling med DMDs i den relevante subpopulasjonen av MS-pasienter godkjent for bruk i Norge.
2. Usikkerhet i dataene som inngår i analysen. I modellen er effektdataene fra den kliniske studien ekstrapolert fra 2 år til 20 år. I de helseøkonomiske analysene der natalizumab er sammenliknet med eksisterende behandling, er dette gjort ved usikre, indirekte sammenlikninger av effektdata fra ulike studier/kilder. Det er også usikkerhet knyttet til modelleringen av behandlingsavbrudd i analysene samt anslagene på kostnader.
3. Studiene sier lite om graden av usikkerhet i data og analysene totalt sett. Kun én av disse analysene har forsøkt å kvantifisere usikkerhet gjennom en probabilistisk sensitivitetsanalyse.

Om rapporten: Analyser av kostnadseffektivitet gir beslutningstakere informasjon om kostnaden av et tiltak i forhold til effekten. Slike analyser vil også kunne gi informasjon om hvor sikre eller usikre disse beregningene er, og være et hjelpemiddel for å peke på områder som fremtidige analyser og forskning bør se nærmere på.

Metode: Systematisk gjennomgang av eksisterende helseøkonomiske analyser.

Sammendrag

BAKGRUNN

Om oppdraget:

Sosial- og helsedirektoratet ba Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten den 02. juli.2007 å vurdere de foreliggende studiene om kostnadseffektivitet ved bruk av natalizumab (Tysabri) og oppsummere om og eventuelt hvor kostnadseffektivt medikamentet er.

Om natalizumab:

Natalizumab (Tysabri) er et nytt legemiddel godkjent til sykdomsmodifiserende behandling som monoterapi hos noen pasienter med svært aktiv tilbakevendende multipel sklerose (MS). Det er flere nye legemidler under utvikling for denne pasientgruppen. Felles for disse legemidlene er at de er svært kostbare, og at effekt - og bivirkningsprofilen ikke er fullstendig kartlagt, samtidig som legemidlene potensielt kan gi pasienter med MS betydelig bedring av sykdommen.

Natalizumab er godkjent av norske legemiddelmyndigheter med følgende bruksområde:

som sykdomsmodifiserende monoterapi ved svært aktiv relapsing remitting MS for følgende pasientgrupper:

- pasienter med høy sykdomsaktivitet til tross for behandling med et beta-interferon
- pasienter med raskt utviklende alvorlig relapsing remitting MS

Antall pasienter aktuelle for behandling med natalizumab i Norge:

En arbeidsgruppe har bidratt til etablering av nasjonale retningslinjer for behandling av natalizumab til pasienter med MS. Arbeidsgruppen beregnet at antallet pasienter som kan være aktuelle for behandling vil være ca 100 i 2007, dersom behandlingen reserveres dem med raskt utviklende alvorlig sykdom. Disse retningslinjene stiller strengere krav til aktiv sykdom enn det godkjente bruksområdet i Norge.

Ved fravær av alvorlige bivirkninger, er det estimert at antallet pasienter aktuelle for behandling øker til 200 og 300 per år (1).

Om multipel sklerose:

MS er en alvorlig kronisk sykdom i det sentrale nervesystemet. Sykdommen rammer unge voksne, med gjennomsnittsdebut ved 30 år, kvinner noe hyppigere enn menn. Sykdommen kan føre til tidlig invaliditet med store konsekvenser for individ og samfunn. MS har typisk preg av multifokale manifestasjoner, oftest som akutte eksaserbasjoner (relapse, attack) som går i remisjon, men også som langsom progresjon av nevrologisk funksjonssvikt. Det naturlige sykdomsforløpet er svingende initialt (remitterende-relapserende MS = RRMS) hos 85 % av pasientene og primært progressivt hos de resterende 15 %. Forløpet kan i midlertidig endre karakter underveis fra RRMS til sekundært progressiv MS = SPMS). Pasientens uførhetsutvikling kan følges ved hjelp av et av flere

tilgjengelige verktøy, men i studier av natalizumab er det benyttet Kurtzkes Expanded Disability Status Scale (EDSS) (15).

Metode: Systematisk gjennomgang av eksisterende helseøkonomiske analyser. Identifisert litteratur ble gjennomgått med en standard sjekklister for helseøkonomiske analyser. De viktigste parametrene ble gjennomgått og vurdert med hensyn på relevans, validitet og kvalitet. Kostnader og helseeffekter ved de presenterte behandlingsstrategiene ble sammenliknet. Vi vurderte også om kostnader og helseeffekter var tilstrekkelig belyst ut ifra både det brede samfunnsøkonomiske perspektivet og det rene helsetjenesteperspektivet.

Resultater: Disse tre analysene varierte betydelig med hensyn på hvilke kostnader som var tatt med og livskvalitetsgevinsten. Dette skyldtes at man i analysene viste resultater fra ulike sammenlikninger og populasjoner og i ulik grad hadde modellert inn behandlingsavbrudd. En modell viste at bruk av natalizumab begrenset til en mindre gruppe pasienter med raskt utviklende alvorlig RRMS gav en livskvalitetsgevinst på 1,397 sammenliknet med ingen behandling. Denne analysen viste ikke resultater sammenliknet med dagens behandling med DMDs. I analyser av alle pasienter med RRMS varierte antall vunne kvalitetsjusterte leveår fra 0,339 til 1,17 sammenliknet med dagens behandling med DMDs. Kostnadseffektiviteten i disse analysene varierte fra kostnadsbesparende til kr 993 036 avhengig av hvilke kostnader som ble inkludert.

Konklusjon:

Alle analysene indikerer at natalizumab versus dagens behandling med sykdomsmodifiserende behandling med glatirameracetat og beta-interferoner (DMDs) gir en økning i antall vunne kvalitetsjusterte leveår.

Vår vurdering av disse studiene er at det er vanskelig å konkludere med om og i hvilken grad natalizumab er kostnadseffektivt sammenliknet med eksisterende behandling for den aktuelle populasjonen. Dette skyldes tre hovedforhold:

1. Ingen av analysene er utført på natalizumab versus eksisterende behandling med DMDs i den relevante subpopulasjonen av MS-pasienter, godkjent for bruk i Norge.
2. Usikkerhet i dataene som inngår i analysen. I modellen er effektdataene fra den kliniske studien ekstrapolert fra 2 år til 20 år. I de helseøkonomiske analysene der natalizumab er sammenliknet med eksisterende behandling er dette gjort ved usikre, indirekte sammenlikninger av effektdata fra ulike studier/kilder. Det er også usikkerhet knyttet til modelleringen av behandlingsavbrudd i analysene, samt anslagene på kostnader.
3. Studiene sier lite om graden av usikkerhet i data og analysene totalt sett. Kun én av disse analysene har forsøkt å kvantifisere usikkerhet gjennom en probabilistisk sensitivitetsanalyse.

Key messages

Natalizumab for treatment of MS – Health economics

Main findings: The systematic review of health economic analysis of natalizumab in patients with MS gave a total of three reports where two different models relevant for Norway were presented.

All analyses indicate that natalizumab versus current treatment with DMDs gave incremental QALY gains in favour of natalizumab. The analyses varied considerably from NOK 993 036 per QALY (when only direct health care costs were included) to cost-saving due to less need for health care services and productivity gains (when indirect costs were included)

Our evaluations of these analyses find it difficult to conclude if and to which extent natalizumab is cost-effective compared with current treatment in the relevant patient population. There are three main reasons for this:

1. None of the analysis show the result of natalizumab versus current treatment with DMDs in the relevant subpopulation of MS-patients where natalizumab has an approved indication for use in Norway.
2. General uncertainty present in the analysis. Efficacy data from the clinical trial is extrapolated from a 2 years until 20 years time horizon. The health economic analysis comparing natalizumab versus current treatment are based on uncertain, indirect comparison of efficacy data from several different sources. Uncertainty with respect to the modelling of drug withdrawals and a large variation in the cost estimates are also present.
3. The reports contain little information on the total degree of uncertainty in the data and the analysis. An attempt to quantify the uncertainty through a probabilistic sensitivity analysis is only presented in one of the reports.

About the report: Cost-effectiveness analyses give the decision-makers information on the cost of a treatment related to its effect. These analyses will also provide information on the uncertainty of these calculations and aid in identification of areas for where future analyses and research are needed.

Executive summary

Natalizumab for treatment of MS – Health economics

BACKGROUND

About the commission:

The Norwegian Social and Health Directorate requested this report. The Norwegian Knowledge Centre for the Health Services was on the 2 July asked to evaluate the existing evidence on the cost-effectiveness of natalizumab (Tysabri) in the cohort of patients with MS.

About natalizumab:

Natalizumab (Tysabri) was recently approved as a single disease modifying therapy in patients with highly active relapsing remitting MS. Several new medications are under development for this patient population. All of these new treatments are very costly and the effect-adverse event profile is not fully demonstrated, but these new treatments could potentially result in considerable benefit to MS patients.

Approved indication in Norway:

As single disease modifying therapy in highly active relapsing remitting MS for the following patients groups:

- Patients with high disease activity despite treatment with a beta-interferon
- or
- patients with rapidly evolving severe relapsing remitting MS

Number of patients eligible for treatment with natalizumab:

A working group with experts recently contributed to the establishment of national guidelines for the treatment with natalizumab in MS. This group considered the number of patients eligible for treatment to be approximately 100 in 2007, provided the treatment is restricted to patients with rapidly evolving severe relapsing MS. The patient population is thereby more restricted in the guidelines than in the approved indication. Extension of the patient population to the approved indication will be considered if no serious adverse events are observed, which will extend the number of eligible patients to 200 -300 annually (1).

About multiple sclerosis:

MS is a serious chronic disease of the CNS. The disease affects young adults, at an average age of 30 years, females more frequent than males. MS can lead to early functional disability with severe consequences for the individual and society. Typically for MS multifocal manifestations are present, most frequently as acute exacerbations (relapse) with remission, but also as a slow progression of neurological functional disability. For 85% of the patients the disease develops initially relapsing-remitting (RRMS) and the remaining 15 % has a primary progressive development. Patients with RRMS can further move to

secondary progressive MS (SPMS). Several available instruments can be used to measure the level of functional disability progression. Kurtzkes Expanded Disability Status Scale (EDSS) has been used in the clinical trials with natalizumab (15).

Method: We performed a systematic review of available health economic analyses. A standard health economic checklist was used to review the most important parameters in the identified literature. The evaluation focused on the relevance, validity and quality of the analyses. In addition we compared the cost and health gains from the different presented treatment strategies. The evaluation also included an assessment of the costs and health gains presented from a social or a healthcare perspective.

Results: The analyses varied considerably with regard to included cost and QALY gains. These variances were due to the use of different comparators and population included. Treatment withdrawals were also handled differently in the models. Natalizumab limited to a subpopulation with rapidly evolving severe relapsing MS reported a QALY gain of 1,397 compared versus no treatment. The analysis did not present results of this subpopulation compared with treatment with DMDs. In analyses using the total remitting relapsing population (RRMS), the QALY gain varied from 0,339 to 1,17 compared with treatment with DMDs. The presented incremental cost effectiveness ratios varied from cost saving and up to kr 993 036 depending on included costs and variances in the model.

Conclusion: All analyses indicate that natalizumab versus current treatment with DMDs gave incremental QALY gains in favour of natalizumab. The analysis varied considerably from kr 993 036 per QALY (when only direct health care costs were included) to cost-saving due to less need for health care services and productivity gains (when indirect costs were included)

Our evaluations of these analyses find it difficult to conclude if and to which extent natalizumab is cost-effective compared with current treatment in the relevant patient population. There are three main reasons for this:

- 1 None of the analysis show the result of natalizumab versus current treatment with DMDs in the relevant subpopulation of MS-patients where natalizumab has an approved indication for use in Norway.
- 2 General uncertainty present in the analysis. Efficacy data from the clinical trial is extrapolated from a 2 years until 20 years time horizon. The health economic analysis comparing natalizumab versus current treatment are based on uncertain, indirect comparison of efficacy data from several different sources. Uncertainty with respect to the modelling of drug withdrawals and a large variation in the cost estimates are also present.
- 3 The reports contain little information on the total degree of uncertainty in the data and the analysis. An attempt to quantify the uncertainty through a probabilistic sensitivity analysis is only presented in one of the reports.

Norwegian Knowledge Centre for the Health Services summarizes and disseminates evidence concerning the effect of treatments, methods, and interventions in health services, in addition to monitoring health service quality. Our goal is to support good decision making in order to provide patients in Norway with the best possible care. The Centre is organized under The Directorate for Health and Social Affairs, but is scientifically and professionally independent. The Centre has no authority to develop health policy or responsibility to implement policies.

Norwegian Knowledge Centre for the Health Services

PB 7004 St. Olavs plass

N-0130 Oslo, Norway

Telephone: +47 23 25 50 00

E-mail: post@kunnskapssenteret.no

Full report (pdf): www.kunnskapssenteret.no

Innhold

INNHold	2
FORORD	3
ORDLISTE	4
PROBLEMSTILLING	6
BAKGRUNN	7
METODE	11
RESULTATER	13
Litteratur som er vurdert	13
Hovedtrekk i en ideell studie for Norge	13
Felles for de vurderte studiene	14
Vurdering av de enkelte studiene	17
DISKUSJON	30
Diskusjon rundt dokumentasjon med hensyn på valg av pasientpopulasjon og endepunkter	30
Sammenliknende effekt	31
Generell diskusjon rundt den helseøkonomiske analysen	33
Fremtidig forskning	33
KONKLUSJON	35
REFERANSER	37
VEDLEGG	39
Vedlegg 1. Skjema for vurdering av kvalitet, helseøkonomi	39
Vedlegg 2. Utfylte Skjema for vurdering av kvalitet, helseøkonomi	42
Vedlegg 3. Litteratursøk	53
Vedlegg 4. Legemiddelkostnader	56
Vedlegg 5. Comparison of the cost-effectiveness analysis of natalizumab in MS patients	58

Forord

Sosial- og helsedirektoratet ba den 2. juli 2007 Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten vurdere de foreliggende studiene om kostnadseffektivitet ved bruk av natalizumab (Tysabri) ved MS og oppsummere om og eventuelt hvor kostnadseffektivt medikamentet er.

Vi har i denne rapporten tatt utgangspunkt i det godkjente bruksområdet for natalizumab i Norge.

Funnene i denne rapporten vil inngå som støtte ved de utarbeidede nasjonale retningslinjene for behandling av natalizumab (i regi av Sosial- og helsedirektoratet).

På grunn av arbeidets begrensede tidsramme koordinerte vi dette internt i en gruppe ved Kunnskapssenteret og foretok en intern fagfelleevaluering av den endelige rapporten. Rapporten er av typen hasteoppdrag for Kunnskapssenteret (2)

For oppklarende spørsmål, der det var aktuelt, har vi tatt kontakt med forfatterne av studiene.

Karianne Johansen
Seniorrådgiver, prosjektleder

Morten Aaserud
Seniorrådgiver

Aileen Rae Neilson
Senior Health Economist

Ordliste

Attakker (eksaserbasjoner): Multippel sklerose har typisk preg av multifokale manifestasjoner fra sentralnervesystemet, oftest som akutte eksaserbasjoner (relapse, schub, at-takk) som går i remisjon, men også som langsom progresjon av nevrologisk funksjons-svikt. Det er vanlig å definere en eksaserbasjon som en nytilkommet endring eller som en forverring av tidligere eksisterende sentralnervøs dysfunksjon av minst 24 timers va-righet.

DMD (Sykdomsmodifiserende behandling): Immunbehandling ved multippel sklerose i form av interferon-beta eller glatirameracetat. Er standardterapi ved atakkvis multippel sklerose.

EDSS (Kurtzkes Expanded Disability Status Scale): Denne skalaen er et av flere tilgjenge-lige monitoreringsverktøy som på basis av den klinisk nevrologiske undersøkelse gjør det mulig å følge pasientens uførhetsutvikling på en tallskala.

ICER (Inkrementell kostnadseffektivitetsratio): Forholdet mellom merkostnaden og me-reffekten mellom gjensidig utelukkende alternativ i en helseøkonomisk analyse.

MRI (Magnettomografi): Magnettomografisk undersøkelse av hjernen med en særlig føl-som billeddiagnostisk metode. Gir muligheter til å påvise patologiske forandringer i hjernens hvite substans.

MS (Multippel sklerose): Er en kronisk nevrologisk sykdom der symptomene sitter i ner-vesystemet. MS er begrenset til det sentrale nervesystemet som består av hjernen og ryggmargen.

QALY (Kvalitetsjusterte leveår): Ved bruk av kvalitetsjusterte leveår kombineres en in-deks som måler livskvalitet i ulike helsetilstander med informasjon om forventet levetid. Dette gjør at vi kan sammenlikne ulike helsetiltak som fører til ulik helsetilstand.

RRMS ("Relapsing remitting" multippel sklerose): Betegnelse på en del av det naturlige sykdomsforløpet. Sykdommen er svingende initialt og defineres da som remitterende-relapserende MS.

SPMS (Sekundær progressiv multippel sklerose): Betegnelse på en del av det naturlige sykdomsforløpet. Sykdommen er svingende initialt og defineres da som remitterende-relapserende MS. Hvis sykdommen endrer karakter underveis fra svingende til progressivt defineres dette som sekundært progressiv MS

Problemstilling

Natalizumab (Tysabri) er et nytt legemiddel godkjent til sykdomsmodifiserende behandling som monoterapi hos pasienter med svært aktiv tilbakevendende MS for en begrenset pasientgruppe. En arbeidsgruppe har bidratt til etablering av nasjonale retningslinjer for behandling av natalizumab til pasienter med MS. Disse retningslinjene anbefaler begrenset bruk til en gruppe pasienter med svær aktiv sykdom. Arbeidsgruppen beregnet at antallet pasienter som kan være aktuelle for behandling vil være ca 100 i 2007, dersom behandlingen reserveres disse pasientene (1).

De direkte årlige legemiddelkostnadene til natalizumab (kr 224 650) per pasient er mer kostbart enn eksisterende behandling med beta interferoner (kr 128 115) og glatiramacetat (kr 113 370)¹. I tillegg til kostnaden er effekt- og bivirkningsprofilen ikke fullstendig kartlagt, samtidig som legemidlet potensielt kan gi pasienter med MS betydelig bedring av sykdommen.

Bestilling

Sosial- og helsedirektoratet har basert på dette bedt Nasjonalt Kunnskapssenter for helsejeningen å vurdere de foreliggende studiene om kostnadseffektivitet ved bruk av natalizumab (Tysabri) og oppsummere om og eventuelt hvor kostnadseffektivt medikamentet er. Dette skal gjøres ved en gjennomgang av de eksisterende helseøkonomiske analyser av kostnadseffektiviteten for medikamentet i henhold til Kunnskapssenterets sjekklister for helseøkonomisk analyser (2).

Mål

Hovedmålet var å evaluere de eksisterende analysene og vurdere kostnadseffektiviteten ved bruk av natalizumab ved MS i Norge. Funnene vil inngå som beslutningstøtte i forbindelse med de utarbeidede nasjonale retningslinjene for natalizumab ved MS i Norge (i regi av Sosial- og helsedirektoratet) og planlegging av en eventuell finansieringsordning for legemidlet. Arbeidet hadde også som formål å peke på eventuelle fremtidig behov for kunnskap.

¹ Beregningen er Apotekenes utsalgspris (AUP) inklusive moms med dosering angitt i godkjent produktomtale (SPC), se vedlegg 4. Eventuell rabatter er ikke inkludert.

Bakgrunn

Aktuelle pasientpopulasjoner

Natalizumab har blitt studert hos pasienter med RRMS. Når man omtaler effekten av natalizumab må man forholde seg til ulike populasjoner fordi det godkjente bruksområdet (3) omfatter en mindre andel av pasienter som ble inkludert i de kliniske studiene. Dette kan gjøre tolkning av de ulike eksisterende helseøkonomiske analysene kompliserte.

I studien (AFFIRM) som dannet grunnlag for markedsføringstillatelsen, ble natalizumab studert i en multisenter, randomisert, dobbelt blind, placebo kontrollert, parallell-gruppe fase III studie hos voksne (18-50 år) med RRMS. Pasientene ble behandlet over to år. De inkluderte pasientene måtte gjennomgå MRI scan der lesjoner konsistente med MS ble bekreftet. De måtte også ha minst et medisinsk dokumentert klinisk attack innen 12 måneder før randomisering og en baseline EDSS score mellom 0 og 5,0 (15).

Det godkjente bruksområdet begrenser seg til pasienter med (3):

sykdomsmodifiserende monoterapi ved svært aktiv RRMS for følgende pasientgrupper:

- pasienter med høy sykdomsaktivitet til tross for behandling med et beta-interferon
- pasienter med raskt utviklende alvorlig RRMS

Pasienter aktuelle for behandling med natalizumab i henhold til norske retningslinjer (1):

- Pasienter med RRMS som til tross for et fullstendig og adekvat behandlingsregime med beta-interferon eller glatirameracetat har hatt:
 - To moderate til alvorlige attacker i løpet av siste år eller tre moderate til alvorlige attacker siste to år. Med moderate til alvorlige attacker menes attacker hvor det har vært indikasjon for metylprednisolon- behandling.

- I løpet av siste år har hatt attackk(er) med kun delvis remisjon og som har gitt vedvarende alvorlig funksjonstap tilsvarende eksempelvis 2 EDSS trinn.
- RRMS pasienter som ikke bruker immunmodulerende behandling med raskt utviklende alvorlig sykdom med to eller flere moderate til alvorlige angrep med betydelige funksjonstap i løpet av siste år, samt en eller flere kontrastladende lesjoner eller signifikant økning av T2 lesjonsbyrde i forhold til tidligere MRI, og hvor behandling med beta-interferon eller glatirameracetat er kontraindisert.
- Pasientene skal i tillegg til nevnte sykdomsaktivitet ha MRI-forandringer tilsvarende minst 9 T2 hyperintense lesjoner eller minst 1 gadolinium-forsterket T1 lesjon.

Arbeidsgruppen som bidro til etablering av de nasjonale retningslinjer for behandling av natalizumab hos pasienter med MS, har beregnet antallet pasienter som kan være aktuelle for behandling til ca 100 i 2007, dersom behandlingen reserveres de med meget aktiv sykdom. Ved fravær av alvorlige bivirkninger, er det estimert at antallet pasienter aktuelle for behandling øker til 200 og 300 pr år (1).

Disse retningslinjene stiller krav til at pasienten skal ha flere angrep enn det som er angitt i preparatets produktomtale under klinisk effekt (3)

Nåværende behandling

Gjeldende standard behandling for denne pasientgruppen er beta-interferon og glatirameracetat. Det vil også være pasienter som ikke behandles med disse, slik at en sammenlikning mot placebo kan være et alternativ. I følge de fleste internasjonale retningslinjer kan sammenlikning med "ingen behandling" godtas der dette er et aktuelt behandlingsalternativ (det eneste reelle tilbudet til pasientene). I tilfellet med natalizumab vil det eksistere andre reelle tilbud til pasienten enn ingen behandling, slik at hovedsammenlikningen slik vi har vurdert dette, bør være mot beta-interferon og glatirameracetat (DMDs).

Helseøkonomiske evalueringer som beslutningstøtte ved prioriteringer

Beslutningstakere i helsevesenet har behov for å evaluere flere kriterier når man skal prioritere mellom ulike helsetjenester. Professor Inge Lønning ledet Lønning II-utvalget, som foretok en gjennomgang av retningslinjer for prioriteringer i norsk helsetjeneste (NOU 1997: 18). Lønning II-utvalget anbefalte blant annet å dele inn pasientgruppene i prioriteringsgrupper basert på tilstandens alvorlighetsgrad, tiltakenes forventede nytte og kostnader (4).

Pasientrettighetsloven trådte i kraft i 1997 (5) og fastslår at pasienten har rett til nødvendig helsehjelp fra kommune- og spesialisthelsetjenesten under den forutsetning at "pasienten kan ha forventet nytte av helsehjelpen, og at kostnadene står i rimelig forhold til tiltakets effekt" (§2-1).

Prioriteringsforskriften fra 2001 (6) utdyper at pasienten har rett til nødvendig helsehjelp fra spesialisthelsetjenesten når

1. Pasienten har et visst prognosetap med hensyn til levetid eller ikke ubetydelig nedsatt livskvalitet dersom helsehjelpen utsettes,
2. Pasienten kan ha forventet nytte av helsehjelpen og
3. De forventede kostnadene står i rimelig forhold til tiltakets effekt.

Et viktig kriterium ved prioriteringer og støtte ved beslutninger, men ikke det eneste kriteriet, er at tiltakets kostnader bør stå i et rimelig forhold til effekten som oppnås.

Generelt om verdien av helseøkonomiske evalueringer

Helseøkonomiske evalueringer gir beslutningstaker informasjon om forholdet mellom kostnader og effekten. I evalueringene sammenstilles anslag for forventet helseeffekt og anslag for ressursbruk og kostnader knyttet til et tiltak.

Vi kan skille mellom ulike typer helseøkonomiske evalueringer. Dersom helseeffekten eller nytten av tiltaket måles i penger, kalles analysen kostnad-nytte-analyse. Fordelen med en slik analyse er at tiltaket lettere kan vurderes opp mot tiltak i sektorer utenfor helsetjenesten i og med effektene måles med et generelt mål: penger.

Ulempen er blant annet at det er stor usikkerhet knyttet til det å måle verdien av helsegevinster i penger. Dersom effekten måles i helseenheter - som vunnet leveår, unngåtte dødsfall eller symptomfrie dager - snakker vi om en kostnad-effekt-analyse som er den vanligste formen for helseøkonomisk evaluering av legemidler. I kostnad- effekt-analyser sammenlikner man gjerne en ny behandling med eksisterende behandling, og regner så ut forskjellen på helseeffekt og på kostnader mellom de to behandlingene. Resultatet av analysen er således merkostnaden i forhold mereffekten av den nye behandlingen sammenliknet med den eksisterende behandlingen.

En variant av kostnad-effekt-analyse er cost-utility analyse. Her måles helseeffekten oftest med såkalte kvalitetsjusterte leveår (quality adjusted life years, QALYs). Fordelen med en slik analyse er at man får kombinert effekten på levetid og livskvalitet i ett mål. Dette gjør det lettere å sammenlikne tiltak på tvers i helsesektoren. Ulempen er at det kan være vanskelig å finne gode data for et tiltaks direkte virkning på QALYs.

Kostnader som inkluderes

Analysene kan også variere med hensyn til hvilke kostnader som inngår. Dette avhenger av hvilket perspektiv analysen gjelder for, og tilgangen på data for kostnader. Hvis analysen har et helsetjenesteperspektiv tar man kun med kostnadene for helsesektoren. Hvis analysen har et bredt samfunnsøkonomisk perspektiv, er målet å inkludere virkninger på kostnader og ressursbruk også utenfor helsesektoren.

Det vil også være relevant for beslutningstakere å skille å direkte og indirekte kostnader. Dermed kan man få belyst hvilke kostnader som **brukes** (direkte kostnader) i forbindelse med lidelsene, men også få identifisert hvilke ressurser som **tapes** (indirekte kostnader) som følge av lidelser som f. eks produktivitetstap som følge av sykdom eller død.

Nasjonale retningslinjer for helseøkonomiske analyser i sykehussektoren

De direkte kostnadene ved behandling med natalizumab vil mest sannsynlig falle på sykehussektoren og i form av pleie og assistanse som dekkes av andre sektorer. Det eksisterer ingen nasjonale retningslinjer for hvordan beregninger av de samfunnsøkonomiske kostnader og besparelser generelt skal utføres innenfor dette området. Men, ved opptak av legemidler på blåresept gjelder Legemiddelverkets sine retningslinjer for legemiddeløkonomiske analyser (7). Finansdepartementet har også utgitt en veileder for samfunnsøkonomiske analyser generelt (8).

Terskelverdier for kostnadseffektivitet

Norge har heller ikke etablert en konsensus rundt en terskelverdi for hva som betraktes som kostnadseffektivt og heller ikke om en slik grense skal vurderes fra et helsetjeneste- eller et samfunnsøkonomisk perspektiv.

Metode

Problemstilling og metode

Vi vurderte de eksisterende helseøkonomiske analysene som var relevante for bruk av natalizumab i behandling av pasienter med MS i Norge.

Vi søkte systematisk etter publiserte studier i elektroniske databaser og kontaktet produsenten/markedsføreren (BIOGEN) av natalizumab (Tysabri) i Norge for eventuelle andre studier.

To av forfatterne vurderte studiene vi identifiserte ved hjelp av en standard sjekkliste for helseøkonomiske analyser (2), der de viktigste parametrene i den helseøkonomiske analysen ble gjennomgått og vurdert med hensyn på relevans, validitet og kvalitet. Ved behov kontaktet vi forfattere av studiene for ytterligere informasjon. Vi sammenliknet kostnader og helseeffekter ved de presenterte behandlingsstrategiene.

Populasjon og tiltak som sammenliknes

Populasjon: Pasienter med RRMS

Aktuell subpopulasjon²:

Pasienter med raskt utviklende alvorlig RRMS

Pasienter med høy sykdomsaktivitet til tross for behandling med et beta-interferon

Intervensjon: Natalizumab (Tysabri) i behandling av pasienter med MS

Relevant komparator: Hovedsammenlikning: Beta-interferon, glatirameracetat.
Vi vurderte også analyser som viste resultatet mot ingen behandling.

Studiedesign: Alle empiriske økonomiske evalueringer, dvs. analyser der kostnadene ble sammenholdt med helseeffekten. Vi ville således inkludere følgende type analyser: Kostnadseffektivitetsanalyse, cost-utility-analyse og kostnad-nytte-analyse.

Endepunkt: Kostnader per vunne leveår
Kostnader per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY)
Kostnad-nytte-tall

² Godkjent bruksområde i henhold til produktomtalen (SPC) for natalizumab (3)

Identifisering av litteratur

Vi søkte i databaser etter empiriske økonomiske studier med studiedesign og søketermer for populasjon og intervensjon beskrevet Vedlegg 3. I tillegg ble en forespørsel om innsendelse av relevant litteratur sendt til den norske representanten for produsenten av legemiddelet.

Sjekkliste til vurdering av studiene

Ved bruk av sjekklister for vurdering av studiene la vi blant annet vekt på følgende:

Perspektiv

Vi vurderte om kostnader og helseeffekter var tilstrekkelig belyst ut ifra det brede samfunnsøkonomiske perspektivet men også det rene helsetjenesteperspektivet, da enkelte internasjonale, men også de norske retningslinjene for legemiddeløkonomisk analyse stiller krav om at også betalerens perspektiv også skal være tilstrekkelig belyst.

Helseeffekter

Vi vurderte også bruken av og relevansen av effektdata (mht. på vunne leveår eller eventuelt livskvalitet). Her vil det være aktuelt å belyse i hvilken grad den helseøkonomiske analysen baserer seg på kliniske studier og dokumentasjon til produktet, og i hvilken grad de norske behandlingsforholdene samsvarer med disse dataene. I tillegg vil det være aktuelt å belyse hvordan man eventuelt har ekstrapolert helseeffekter utover de data fra de kliniske studiene.

For cost-utility-analyser vurderte vi hvordan livskvalitetsverdiene for de ulike helsetilstandene ved MS ble fastsatt, samt overføringsverdien av disse til Norge.

Modell

Vi vurderte beregningsmodellene som ble brukt, tidsperspektivet, kostnadskomponentene og hvordan bruk og relevansen av effektdata (på vunne leveår og livskvalitet) ble benyttet i analysen. Hensikten med modellering er å gi en forenklet struktur av sykdoms- og behandlingsforløp og vise konsekvenser og kostnader slik de fremkommer i klinisk praksis. Ved bruk av en modell bør den helseøkonomiske analysens forutsetninger, antagelser og data som ligger til grunn for denne fremgå på en slik måte at det skal være mulig å etterprøve.

Kostnader

Vi vurderte i hvilken grad alle kostnader var identifisert og tatt med i analysen, om de var tilpasset norske forhold, og målt på en valid måte. Ved bruk av utenlandske analyser ville vi si noe om overførbarheten, og i hvilken grad det eksplisitt kommer frem i resultatet hvilke kostnader som er inkludert. Vi ønsket også å si noe om det i analysen var differensiert mellom direkte kostnader som er ressurser som brukes som følge av lidelser og behandling og indirekte kostnader som er ressurser som tapes som følge av lidelse og død.

I de tilfellene der man anså det som relevant å beregne indirekte kostnader inn i merkostnaden, bør dette alltid begrunnes. I slike tilfeller bør alltid merkostnaden uten de indirekte kostnaden presenteres for seg.

Resultater

LITTERATUR SOM ER VURDERT

Det ble ikke funnet noen publiserte, fagfellevurderte helseøkonomiske analyser relevante for norske beslutningstakere. Vår gjennomgang av litteratur inkluderer derfor tre studier (9,12,13) som var tilsendt Kunnskapssenteret fra firma, samt de eksisterende gjennomgangene utført av National institute for clinical excellence (NICE) (14). De eksisterende helseøkonomiske analyser av natalizumab per juni 2007 som vurderes er en norsk versjon basert på den svenske analysen som ble sendt inn til Läkemedelsförmånsnämnden (LFN) i Sverige (13) og en norsk analyse utført av SNF (Senter for næringslivsforskning (12). Den svenske analysen som ble sendt inn til LFN er også vurdert (13). En variant av analysen er også sendt inn til NICE (14). Denne er ikke kommentert detaljert i rapporten, men forskjellene mellom de tre skandinaviske analysene og analysen som ble sendt inn til NICE belyses i sjekklistene i vedlegg 2

HOVEDTREKK I EN IDEELL STUDIE FOR NORGE

Seleksjonskriteriene i litteratur søket er bredere enn de kriteriene vi mener ideelt sett er den mest relevante studien for Norge. Tabell 1 under viser hvilke hovedtrekk en slik ideell studie bør ha, samt hvordan de vurderte studiene faktisk er i forhold til disse hovedtrekkene:

Tabell. 1 Hovedtrekk i en ideell studie.

	"Ideell studie"	Berg 2006	Berg 2007	Svensden 2007
Populasjon	i) Pasienter med raskt utviklende alvorlig RRMS ii) Pasienter med høy sykdomsaktivitet til tross for behandling med et beta-interferon	Nei Pasienter med RRMS	Ja/nei: I en sub-analyse presenters pasienter med raskt utviklende alvorlig RRMS, men ikke ii)	Nei Pasienter med RRMS
Sammenliknende tiltak	Tysabri vs standard behandling med DMD: Helst med effektdata fra samme studie (Ikke indirekte sammenlikning)	Ja/Nei. Det er sammenliknet mot behandling med DMD, men kun for totalpopulasjonen	Ja/Nei. Det er sammenliknet mot behandling med DMD, men kun for totalpopulasjonen	Ja/Nei. Det er sammenliknet mot behandling med DMD, men kun for totalpopulasjonen
Avbrutt behandling tatt hensyn til	Modellert avbrudd i henhold til klinisk dokumentasjon	Ja	Ja	Nei
Analyseperspektiv	Både samfunnsperspektivet og helsetjenesteperspektivet vises	Samfunnsøkonomiskperspektiv vises, samt direkte kostnader	Samfunnsøkonomiskperspektiv vises, samt direkte kostnader	Helsetjenesteperspektivet framkommer ikke

Vi har vurdert det slik at relevant pasientpopulasjon er de pasientene der natalizumab er godkjent for bruk i Norge med hensyn på dokumentert effekt og sikkerhet. Vi identifiserte m.a.o. ingen studie som oppfylte alle de ideelle kravene angitt over. Dette, samt usikkerhet og andre begrensinger ved analysene (se under) gjør at det er vanskelig å si sikkert hvor kostnadseffektivt natalizumab er sammenliknet med DMDs er for relevant pasientpopulasjon i Norge.

FELLES FOR DE VURDERTE STUDIENE

Effektdata for natalizumab: Det ser ut til at data fra AFFIRM-studien (15) danner grunnlag for alle overgangssannsynlighetene til natalizumab i de identifiserte helseøkonomiske analysene. I AFFIRM studien ble natalizumab studert i en multisenter, randomisert, dobbelt blind, placebo kontrollert, parallell-gruppe fase III studie hos voksne (18-50 år) med RRMS. Pasientene ble behandlet over to år. De inkluderte pasientene måtte gjennomgå MRI scan der lesjoner konsistente med MS ble bekreftet. De måtte også ha minst

et medisinsk dokumentert klinisk angrep innen 12 måneder før randomisering og en baseline EDSS score fra 0 til 5,0. Pasienter ble ekskludert hvis de hadde et angrep 50 dager før randomisering eller ikke var stabilisert av et tidligere angrep, eller hvis de hadde fått beta-interferon eller glatirameracetat i totalt seks måneder eller mer, eller innen seks måneder før randomisering. I studien ble natalizumab gitt hver fjerde uke i opp til 116 uker (15). Natalizumab viste signifikant effekt på primærendepunktet funksjonsforverring etter to år og sekundærendepunktet reduksjon i antall angrep over 2 år hos pasienter med RRMS. Årlig anfallsfrekvens etter to år var 0,73 i placebogruppen og 0,23 i behandlingsgruppen (relativ reduksjon 67-70 %). Behandlingsgruppen hadde en risiko for funksjonsforverring over 2 år på 17 % sammenliknet med 29 % i placebogruppen, dvs. en relativ risikoreduksjon på 42 % (15).

Effekt data for ingen behandling (Placebo) etter to år: For å kunne sammenlikne med pasienter som ikke får behandling etter to år, ble data fra en naturlig kohort av pasienter med MS i Ontario Canada benyttet. Denne epidemiologiske studien inkluderte 1099 pasienter med MS med en årlig oppfølging. Data med hensyn på funksjonsforverring i denne studien var tilgjengelig i form av en Disability Status Scale (DSS) for alle pasientene. Et spesielt datasett med demografisk og sykdomsdata for pasienter med RRMS ved start ble ekstrahert fra databasen. Dette datasettet inkluderte 824 pasienter med en gjennomsnittlig oppfølgingstid på 24,4 år. Seksstini prosent var kvinner og gjennomsnittsalder ved sykdomsstart var 28,6 år (19).

Effekt data for behandling med DMDs: Disse dataene baserer seg på data for alle pasienter i Stockholm inkludert i det Svenske MS registeret som hadde startet behandling med de tilgjengelige DMDs. Datasettet inkluderte demografiske data, sykdomsinformasjon samt oppfølgingsdata som alder, kjønn, diagnose, type MS, dato for start av symptomer og mortalitet. I tillegg inneholdt datasettet data med hensyn på oppfølging, vitst datoer, om pasienten hadde/ikke hadde angrep, EDSS score der de hadde blitt vurdert og/eller en klinisk vurdering "normal, mild, moderat, alvorlig" (som korresponderte til ca EDSS 0, 1-3.5, 4-6.5, 7-9.5), start og slutt dato for sykdomsmodifiserende behandling. Sykdomsmodifiserende behandling som var inkludert var Avonex, Betaseron, Copaxone, Rebif, Mitoxantrone og Gammaglobuliner). Totalt ble det samlet inn data fra 2163 pasienter, men kun 1257 ble behandlet med aktuell behandling. For 25 % av disse var slutt dato for behandling kjent, mens 75 % av disse stod på behandling ved siste oppfølging.

Valg av endepunkt: Alle analysene er modellbaserte cost-utility-studier, der utfallet måles i merkostnader per vunne kvalitetsjusterte leveår. For å måle effekt av behandling i beregningsmodellene tar studiene utgangspunkt i ulike helsetilstander forbundet med MS. Avhengig av sykdomsforløp og behandling vil pasientene kunne gå fra en tilstand til en annen over en tidsperiode. Sannsynlighetene for at en overgang mellom ulike tilstander er angitt med et sett med overgangssannsynligheter i studiene. Et sett med overgangssannsynligheter vi gjelde for de som ikke får behandling (placebo), ett sett vil gjelde for de som får DMDs og ett sett vil gjelde for de som får natalizumab. Sannsynlighetene er basert på ulike kilder, dvs. man har en indirekte sammenlikning, da primærstudien AFFIRM (15) kun sammenliknet natalizumab mot placebo, med en begrenset studieperiode (2 år). Disse overgangssannsynlighetene er helt essensielle for bestemmelse av effekten av de ulike behandlingsstrategiene i modellen.

Alle modellene baserer seg på samme overgangssannsynligheter fra European Health Economics som har hatt dette som oppdrag fra produsenten Biogen.

VURDERING AV DE ENKELTE STUDIENE

Berg J et al, EHE Methods and selected results for Norway 2007-04-12 (9)

Dette er en modellbasert helseøkonomisk evaluering gjort av European Health Economic for BIOGEN i Norge.

Populasjon:

Evalueringen omhandler pasienter i en del av populasjonen i AFFIRM-studien. Denne subpopulasjonen er pasienter med raskt utviklende alvorlig RRMS med en EDSS score under 5,0 ved start. Alder i utgangscenariet er satt til 34,5 år med gjennomsnittlig sykdomstid 6,5 år og 2,4 angrep i året før behandlings start. Resultater fra hele studiepopulasjonen i AFFIRM vises også, i en tilleggsanalyse

Sammenlikninger:

Hovedsammenlikning: 1) Natalizumab som monoterapi sammenliknet med placebo (ingen behandling).

Sensitivitetsanalysen viser også sammenlikningen 2) Natalizumab som monoterapi for pasienter med RRMS (fullstendig studiepopulasjon i AFFIRM) sammenliknet med de eksisterende DMDs (sykdomsmodifiserende behandling)

Perspektiv:

Hovedperspektivet i analysen er et samfunnsperspektiv som inkluderer utvikling av grad av uførhet og behov for assistanse fra familie. Denne populasjonen har svært liten arbeidskapasitet tidlig i sykdomsutviklingen.

Modell:

Modellen som benyttes er en Markov-modell, der EDSS-skalaen er aggregert fra 20 til 9 trinn/MS-relaterte helsetilstander. Modellen har mulige overganger fra behandling til ingen behandling, slik at det også tas hensyn til behandlingsavbrudd. I tillegg er overgangssannsynlighet til død tatt med. Totalt gir dette 19 mulige tilstander. Tap av livskvalitet forbundet med angrep i hele modellens varighet (20 år) er lagt inn. Overgangssannsynlighetene for de som starter med behandling med natalizumab er basert på resultater observert i AFFIRM studien de to første årene. Sannsynligheten for anfall uten behandling de to første årene er basert på AFFIRM studiens placeboarm. Fordi AFFIRM studien ikke har data etter to år benyttes EDSS-data fra en MS-kohortstudie i Ontario, Canada for tilstander uten behandling, mens EDSS-data fra AFFIRM-studien ekstrapoleres uavkortet videre så lenge pasienten står på behandling med natalizumab, som i praksis er fram til de når en score på 7. Deretter benyttes data fra den Canadiske kohorten. Overgangssannsynlighetene for de som står på DMD er tatt fra den svenske kohortstudien.

Helseeffekter:

Sykdomsprogresjon og angrep:

Effekten av natalizumab på angrep og sykdomsprogresjon de to første årene tas fra en subpopulasjon med pasienter med raskt utviklende alvorlig RRMS som deltok i den dobbeltblinde multisenter fase III studien (AFFIRM) (15). Totalt utgjorde subpopulasjonen 209 pasienter (148 natalizumab 61 placebo). Behandling med natalizumab er i modellen begrenset til pasienten med lavere EDSS enn 7,0. Deretter benyttes data fra den naturlige MS-kohorten i Ontario Canada (19). Etter to år i modellen, benyttes DSS data fra MS kohort i Ontario Canada for tilstander uten behandling, mens EDSS data fra AFFIRM studien ekstrapoleres uavkortet videre så lenge pasienten står på behandling med natalizumab.

Den naturlige kohorten hadde ikke data med hensyn på angrep. For de som ikke får behandling med natalizumab i modellen, er det derfor benyttet data med hensyn til angrep fra placebo- gruppen i den 2 år lange kliniske AFFIRM-studien. Disse data benyttes for alle de 20 årene i modellen. For de som får natalizumab benyttes en relativ risiko reduksjon (RR) med hensyn på angrep tatt fra AFFIRM-studien.

Avbrutt behandling: De to første årene benyttes data fra den kliniske studien, deretter er det antatt at 5 % av pasientene per kvartal avbryter behandlingen.

Livskvalitet: Anslag på QALY er basert på en observasjonsstudie fra 1339 pasienter i Sverige fra 2005 (11). Livskvalitetsdata ble samlet inn ved en intervjuundersøkelse av MS-pasienter. I undersøkelsen brukte forskerne et generisk preferansebasert instrument/spørreskjema (EQ-5D). Pasientenes svar på spørsmålene i undersøkelsen ble overført til utilities/QALY-verdier ved hjelp av tariffen som er utviklet for den engelske populasjonen.

Kostnader og ressursbruk

Kostnadene inkluderer både direkte medisinske kostnader, direkte kostnader som påføres pasienter og familien, samt indirekte kostnader. Kostnadene vises som direkte kostnader eksklusive kostnader til behandling med DMDs, kostnader ved uformell pleie og indirekte kostnader for pasienter under 65år.

I analysen ble det ikke gjort egne anslag på ressursbruk (antall timer med pleie, antall medisindoser osv) for Norge. I stedet benyttes svenske data for dette. Kostnadene per enhet ressursbruk ble imidlertid hentet fra Norge. Således ble norske enhetskostnader benyttet for svenske data på ressursbruk. Kostnadene ved bruk av DMDs er ekskludert i modelleringen, mens alle andre kostnader er beholdt uendret. Det ser ut som om AUP Apotekenes utsalgspris (AUP) eksklusiv moms er benyttet for kostnadene ved natalizumab. Kostnader for DMDs er satt til kr 71 004 per år (i 2006-kroner).

Diskontering:

Kostnader og helseeffekter er diskontert med 3 % per år.

Resultater:

Kostnader er i 2006 kroner.

1) (Natalizumab versus placebo) for **subpopulasjonen** raskt utviklende alvorlig RRMS:

- Vunne kvalitetsjusterte leveår i 20-årsperioden er lik 1,397
- Kostnad per vunnet QALY: Natalizumab er kostnadsbesparende i alle scenarioer, (dvs. at nettokostnadene blir negative)

2) (Natalizumab versus placebo) for **hele studiepopulasjonen** RRMS:

- Vunne kvalitetsjusterte leveår er lik 1,046
- Kostnad per vunnet QALY:
 - o Alle kostnader (indirekte, direkte og uformelle pleie inkluderes): Natalizumab er kostnadsbesparende.
 - o Direkte kostnader inkludert uformell pleie inkluderes: Natalizumab er kostnadsbesparende.
 - o Direkte kostnader ekskludert uformell pleie inkluderes: NOK 174 461

3) Sensitivitetsanalyse: Natalizumab versus DMDs for **hele studiepopulasjonen** RRMS

- Vunne kvalitetsjusterte leveår er lik 0,339.
- Kostnad per vunnet QALY:
 - o Alle kostnader (indirekte, direkte og uformelle pleie inkluderes): NOK 390 043
 - o Direkte kostnader + uformell pleie inkluderes: NOK 745 595
 - o Direkte kostnader kun - uformell pleie inkluderes: NOK 993 036

Forfatterne rapporterte **sensitivitetsanalyser** der forutsetninger om anslag som ble ansett som viktige variable ble endret. Disse anslagene varierer:

Antallet som avbryter behandling med natalizumab etter to år reduseres til 2,5 % per kvartal i modellen.

Hvor lang tidshorisont som benyttes i modellen.

Reduksjon i effekten av natalizumab etter to år på 5 % og 10 %.

Analysene indikerer når natalizumab sammenliknes mot ingen behandling i den aktive subgruppen, hadde ikke noen av disse endringene betydning for at natalizumab er kostnadsbesparende når man inkluderer alle kostnader (indirekte, direkte og uformelle pleie).

Det som imidlertid har stor betydning for resultatet er hvilke pasienter som inkluderes, om det er gjort beregninger for norske forhold på den mer relevante subpopulasjonen raskt utviklende alvorlig RRMS, alvorlighetsgrad av sykdommen, samt valg av sammenliknende behandling. Når man sammenlikner natalizumab med DMDs går antall vunnet kvalitetsjusterte leveår ned til 0,339, og kostnaden per QALY ligger mellom kr 390 043 til kr 993 036 avhengig av hvilket perspektiv som benyttes.

Begrensninger: Studien har noen begrensninger: Noen av begrensningene bidrar til at resultatene blir usikre, og noen av begrensningene vanskeligjør overføring til norske forhold.

Dette medfører at det er begrenset hva en kan konkludere med i forhold til hvor kostnadseffektivt natalizumab er sammenliknet med dagens behandling med DMDs for en gruppe MS-pasienter.

Noen viktige begrensinger i studien er:

- Analyse av relevant subpopulasjon for Norge raskt utviklende alvorlig RRMS, der natalizumab sammenliknes med DMDs er ikke gjort.
- Den skiller ikke mellom pasienter med RRMS og SPMS med hensyn på kostnader og helseeffekter. Natalizumab har ikke godkjent indikasjon for bruk i SPMS gruppen slik at dette ville vært relevant å se på.
- Anslagene på overgangssannsynlighetene, og dermed mereffekten av behandling med natalizumab i forhold til sammenliknbar behandling er ikke hentet fra en og samme randomiserte studie, men fra flere studier/kilder. Dette innebærer indirekte sammenlikninger, noe som reduserer påliteligheten av effektdataene (2)
- Anslagene på QALY-vekter er ikke målt direkte i den aktuelle kliniske studien, men indirekte hentet fra andre studier som består av en annen MS-populasjon.
- Det er usikkert med hensyn på om modellen gjenspeiler resultatene fra AFFIRM da denne form for kalibrering ikke vises.
- Ressursbruken er basert på svenske tall, noe som ikke nødvendigvis gjenspeiler norsk ressursbruk. Blant annet kan forbruksmønsteret av DMDs variere mellom Norge og Sverige, og det kan være forskjeller i bruken av viktige kostnadsbærende tjenestetilbud som for eksempel personlig assistent.
- Studien sier lite om graden av usikkerhet i data og analysene totalt sett.

Når dette er sagt er studien basert på et tildels grundig og omfattende internasjonalt arbeid, med kartlegging av kostnader og livskvalitet hos MS-pasienter (10,11), og kan således danne et grunnlaget for videre, og forhåpentligvis enda mer relevante/tilpassede, økonomiske evalueringer av natalizumab i Norge.

Svendsen B et al, SNF 2007 (12)

Dette er en modellbasert helseøkonomisk evaluering gjort av Samfunns og næringslivsforskning AS, tilknyttet Institutt for foretaksøkonomi, Norges Handelshøyskole i Bergen, i samarbeid med Nasjonalt kompetansesenter for multipel sklerose.

Forfatterne oppgir at de samarbeidet med European Health Economic som utførte analyser for Biogen (9,13), ved at de har mottatt data til analysen fra disse. Dette gjelder alle overgangssanssynligheter som benyttes.

Populasjon:

Evalueringen omhandler pasienter med RRMS med en EDSS score under 5,0 ved start. Alder i utgangscenariet er satt til 40 år med gjennomsnittlig sykdomstid 10 år. Hyppighet av attack før behandlingsstart oppgis ikke, men dette ser ikke ut til å være benyttet i analysen.

Sammenlikninger:

Hovedsammenlikning: Natalizumab som monoterapi for pasienter med RRMS (fullstendig studiepopulasjon i AFFIRM-studien) sammenliknet med hhv. de eksisterende DMDs (sykdomsmodifiserende behandling) og ingen behandling.

Perspektiv:

Hovedperspektivet i analysen er samfunnsperspektivet. Kostnader som kun faller på helsetjenesten vises ikke. Disse kostnadene kan muligens identifiseres og trekkes ut. Da bør i så fall evt. merverdiavgift inkluderes, slik at det gjenspeiler hva helsetjenesten faktisk betaler.

Modell:

Modellen som benyttes er en Markov-modell, EDSS-skalaen er aggregert fra 20 til 9 trinn. Modellen har ikke overgangssanssynligheter fra behandling til avbrutt behandling. Dette innebærer at svært mange av pasientene står på behandling i lang tid.

Overgangssanssynlighetene mellom de ulike EDSS-tilstandene, for behandling med natalizumab hentes fra AFFIRM-studiens behandlingsarm og er mottatt fra EHE. Overgangssanssynligheter for behandling med DMDs er hentet fra det Svenske MS-registeret og mottatt fra EHE. Etter to år, benyttes data med hensyn på EDSS fra en kohort med MS pasienter i Ontario, Canada (19) for tilstander i placebo armen, men overgangssanssynligheten fra natalizumab-armen ekstrapoleres uavkortet videre så lenge pasienten har en EDSS under 7,0. Modellen har en varighet på 20 år.

Helseeffekter:

Sykdomsprogresjon og attakker: Effekten av natalizumab på attakker og sykdomsprogresjon de to første årene tas fra en total populasjonen til den dobbeltblinde multisenter fase III studien (AFFIRM) som sammenliknet monoterapi med natalizumab med placebo (15). Totalt utgjorde denne populasjonen 942 pasienter (627 natalizumab, 315 placebo). Behandling med natalizumab er kun mulig til pasienten når EDSS 7,0, og da benyttes data fra den naturlige MS kohorten i Ontario Canada. Etter to år, benyttes DSS data fra MS kohort i Ontario Canada for tilstander uten behandling, mens overgangssanssynlig-

heter basert på EDSS data fra AFFIRM studien ekstrapoleres uavkortet videre så lenge pasienten står på behandling med natalizumab.

Den naturlige kohorten fra Canada hadde ikke data med hensyn på angrep. Det benyttes samme angrepshastighet som de to første årene i studiene den resterende løpetiden på modellen

Avbrutt behandling: Dette er ikke lagt inn i modellen. En sensitivitetsanalyse viser resultater ved at 50 % avbryter behandlingen etter 3 år.

Livskvalitet: Anslag på QALY er basert på en observasjonsstudie (spørreskjemaundersøkelse) der data fra 362 av disse pasientene i Hordaland ble benyttet (17). Livskvalitetsdata ble samlet inn ved hjelp av (EQ-5D), der man benyttes seg av VAS-skala. Tap av livskvalitet forbundet med angrep er inkludert og basert på den nevnte spørreundersøkelsen i Hordaland i Norge. Angrepshyppigheten er lagt inn som et effektmål, men referanse til kilde for valg av angrepshastighet er basert på ekspert uttalelser. (forklart senere via epost). Den benyttede raten sammenliknes med Berg sin studie.

Kostnader:

Kostnadene er hentet fra en analyse av kostnader er basert på en spørreskjemaundersøkelse blant pasienter i Hordaland (17). I hovedrapporten fra denne undersøkelsen vises ikke kostnadene per EDSS-nivå og hvordan de er beregnet på EDSS-nivå basert på undersøkelsen og eventuelt andre tilleggsilder (data for takster, priser, refusjoner osv.). Dette vises heller ikke i rapporten for beregningen av kostnadseffektiviteten til natalizumab (12), selv om det er disse kostnadene som er brukt i beregningene. Detaljerte data vises ikke i rapporten, noe som vanskeliggjør repliserbarhet, men forfatteren skiller mellom direkte økonomisk kostnader, totale økonomiske kostnader og totale kostnader for samfunnet.

På epost fra forfatteren har vi mottatt følgende informasjon og definisjon av de ulike kostnadskomponentene:

"I rapporten "Kostnaden for Norge ved multipel sklerose- og hvor sikre kan vi være" går det frem at verdikomponentene i det alt vesentligste ikke er fremskaffet gjennom spørreundersøkelsen, men fra et bredt utvalg av andre kilder, og det som er skrevet i den rapporten om fastsettingen av disse verdikomponentene gjelder også for kostnadsinformasjonen som benyttes i tysabri-studien. Når det gjelder kvantumskomponentene er situasjonen annerledes da den eneste kilden vi kunne benytte for å relatere disse til EDSS-trinn var spørreskjemaundersøkelsen. Dette er kommentert i avsnitt 3.1.2 i Tysabri-rapporten. Denne informasjonen har vi analysert ved bruk av SPSS, og de kvantumskomponentene vi så har valgt å benytte for å komme frem til de kostnadene per pasient som er benyttet i Markov-modellen, er det gjennomsnittlige forbruket for pasientene på hvert EDSS-trinn. "

"Direkte økonomiske kostnader (kostnader til medisiner og medikamenter, til konsultasjoner og behandlinger uten institusjonsopphold, til opphold ved sykehus, syke- og pleiehjem og rehabiliteringsinstitusjoner, og til hjelp og assistanse for daglige gjøremål - og de fleste av disse hovedkategoriene var igjen spesifisert ytterligere på underkategorier)."

”Indirekte økonomiske kostnader (reduisert utførelse av lønnet arbeid for pasientene ved sykemelding, under rehabilitering, ved uførepensjonering og ved MS-forårsaket død). ”

”Psykososiale kostnader (reduisert livskvalitet). Forfatteren har forklart at de psykososiale kostnader innebærer en verdsetting av endring i livskvalitet, dvs QALYs, noe som medfører en viss dobbelttelling da endring i QALYs også er med i nevneren i cost-utility-brøken.”

I studien benyttes tre kostnadskategorier: **Direkte økonomiske kostnader** definert som over, **totale økonomiske kostnader** (direkte økonomiske + indirekte økonomiske kostnader) og **totale kostnader for samfunnet** (direkte økonomiske + indirekte økonomiske kostnader + psykososiale kostnader).”

Ressursbruk:

Kostnadene er hentet fra en analyse av kostnader er basert på en spørreskjemaundersøkelse blant pasienter i Hordaland. Det ble benyttet 410 pasienter til disse dataene, da det var flere pasienter som besvarte kostnadsspørsmålene enn spørsmålene om livskvalitet. Detaljerte kostnadsdata er ikke vist i rapporten. Det ser ut som om AUP eksklusiv moms er benyttet for kostnadene ved natalizumab og DMDs.

En gjennomsnittlig ekstra kostnad og en gjennomsnittlig reduksjon i livskvalitet per attack med en varighet i 2 mnd er inkludert i analysen - uavhengig av hvilket EDSS-trinn pasienten befinner seg på. Det er forutsatt at pasienter på placebo opplever 1 attack i året, pasienter med DMDs 0,67 attack og pasienter på natalizumab 0,33 attack per år. Det oppgis ingen kildehenvisning til dette i rapporten, men på e-post har vi mottatt at dette er basert på ekspert uttalelser.

Resultater:

Kostnadene er i 2002 kroner.

1) (Natalizumab versus placebo) for **hele studiepopulasjonen (RRMS)**:

- Vunnet kvalitetsjusterte leveår er lik 2,53
- Kostnad per vunnet QALY:
 - o Total samfunnsøkonomisk”: Kostnadsbesparende
 - o ”Total økonomisk”: Kostnadsbesparende
 - o Direkte ”økonomisk”: NOK 121 692

2) Natalizumab versus de eksisterende DMDs i **fullstendig studiepopulasjon (RRMS)**

- Vunnet kvalitetsjusterte leveår er lik 1,17
- Kostnad per vunnet QALY:
 - o ”Total samfunnsøkonomisk”: Kostnadsbesparende
 - o ”Total økonomisk”: Kostnadsbesparende
 - o Direkte ”økonomisk”: NOK 432 060

Forfatterne gjør sensitivitetsanalyser der de endrer forutsetninger om anslag som de anser som viktige variable når man ser på total økonomiske kostnader og sammenlikning mot DMDs. Disse anslagene varieres: Diskonteringen, behandlingkostnader, behandlingsperioden, sammenlikningsgrunnlag og kliniske effekter.

Den største effekten med hensyn på livskvalitet i disse analysene er hvis 50 % avbryter behandlingen etter 3 år. Da reduseres antall vunnet kvalitetsjusterte leveår går ned fra 1,17 til 0,46. Den største effekten med hensyn på kostnad per vunnet QALY er når sannsynligheten for funksjonsforverring økes med 10 %. Da øker det direkte økonomiske kostnaden per vunnet kvalitetsjusterte leveår til kr 574 981. Variasjon i kostnadene benyttet i analysen gir også stor effekt i sensitivitetsanalysen.

Av stor betydning for resultatet er validiteten av overgangssannsynlighetene som benyttes for å beskrive sykdomsprogresjonen og hvordan man modellerer behandlingsavbrudd. Det er ikke lagt inn noen kliniske vurderinger av validiteten omkring dette. Til tross for at det er benyttet samme overgangssannsynligheter som i Berg sine studier er det betydelige forskjeller i rapporterte vunnet kvalitetsjusterte leveår i basisscenarioene som presenteres.

Noen viktige begrensninger i studien er:

Studien viser ikke resultater for subpopulasjonen raskt utviklende alvorlig RRMS som dekker det godkjente bruksområdet i Norge. Årsaken til dette er at forfatterne mente at det per i dag ikke er tilgjengelig tilstrekkelig god informasjon om overgangssannsynligheter og atakkrater til at en slik del analyse kunne gjøres forsvarlig.

Modellen skiller ikke mellom pasienter med RRMS og SPMS med hensyn på kostnader og helseeffekter. Natalizumab har ikke godkjent indikasjon for bruk i SPMS gruppen slik at dette kan vært relevant å se på. På den andre siden forenkler dette modellen og reduserer usikkerheten. Anslagene på QALYs er kun hentet indirekte fra andre studier enn AFFIRM. Data fra den naturlige MS kohorten i Ontario Canada er pasienter som ikke har fått noen behandling, slik at relevansen av disse er usikre. Data med hensyn på effekt av DMDs er aggregerte data fra Sverige, og forutsetter at det er lik klinisk praksis i Norge. Det er usikkert med hensyn på om modellen gjenspeiler resultatene fra AFFIRM da denne form for kalibrering ikke belyses. En annen svakhet er at det ikke tas hensyn til behandlingsavbrudd i hovedscenarioet. Det er begrenset informasjon i rapporten med hensyn på data, noe som vanskeliggjør etterprøvnbarhet uten å ta direkte kontakt med forfatterne. Det er også usikkerhet knyttet til kostnadsanslagene (se vedlegg 2).

Studiene sier lite om graden av usikkerhet i data og analysene totalt sett.

Studien basert på et tildels grundig og omfattende arbeid, med en omfattende kartlegging av kostnader og livskvalitet hos MS-pasienter i Norge. Analysen kan således danne et godt grunnlag for videre, og forhåpentligvis enda mer relevante/tilpassede, økonomiske evalueringer av natalizumab i Norge og danne grunnlag for viktige parametere for oppfølging av effekten av natalizumab i klinisk praksis.

Dette er en modellbasert helseøkonomisk evaluering gjort av European Health Economic for BIOGEN i Sverige.

Populasjon:

Evalueringen omhandler pasienter med RRMS med en EDSS score under 5,0 ved start. Alder i utgangscenariot er satt til 36 år med gjennomsnittlig sykdomstid 7,5 år og 1,5 angrep i året før behandlings start

Sammenlikninger:

Hovedsammenlikning: 1) Natalizumab som sammenliknet med de eksisterende DMDs (sykdomsmodifiserende behandling)

Sensitivitetsanalysen viser også sammenlikningen 2) Natalizumab som monoterapi for pasienter med RRMS sammenliknet med placebo.

Perspektiv:

Hovedperspektivet i analysen er et samfunnsperspektiv, da forfatterne mener at dette best reflekterer den fulle belastningen av å ha MS, særlig utvikling av handikap som krever assistanse fra familie og medfører svært liten arbeidskapasitet tidlig i sykdomsutviklingen.

Modell: Modellen som benyttes er en Markov modell, der EDSS skalaen er aggregert fra 20 til 9 trinn. Modellen har mulige overganger fra behandling til ingen behandling, slik at det også tas hensyn til behandlingsavbrudd. I tillegg er overgangssannsynlighet til død tatt med. Totalt gir dette 19 mulige tilstander. Tap av livskvalitet forbundet med angrep i hele modellens varighet (20 år) er lagt inn. For natalizumab armen er dette basert på resultater observert i studien de to første årene og sannsynligheten for anfall uten behandling de to første årene er basert på placebo armen. Etter to år, benyttes EDSS data fra en MS kohort i Ontario Canada for tilstander uten behandling, mens EDSS data fra AFFIRM studien ekstrapoleres uavkortet videre så lenge pasienten står på behandling med natalizumab. Modellen har en varighet på 20 år, der hver syklus varer tre måneder.

Kostnader:

Kostnadene inkluderer både direkte medisinske kostnader, direkte kostnader som påføres pasienter og familien, samt indirekte kostnader. Kostnadene vises som direkte kostnader eksklusiv DMDs, kostnader ved uformell pleie og indirekte kostnader < 65år.

Helseeffekter:

Sykdomsprogresjon og angrep: Effekten av natalizumab på angrep og sykdomsprogresjon de to første årene tas fra den dobbeltblinde multisenter fase III studien (AFFIRM) som sammenliknet monoterapi med natalizumab med placebo (15). Behandling med natalizumab er i modellen kun mulig til pasienten når EDSS 7,0. Deretter benyttes data fra den naturlige MS kohorten i Ontario Canada. Etter to år i modellen, benyttes DSS data fra MS kohort i Ontario Canada for tilstander uten behandling, mens EDSS data fra AF-

FIRM studien ekstrapoleres uavkortet videre så lenge pasienten står på behandling med natalizumab.

Den naturlige kohorten hadde ikke data med hensyn på angrep. Det er derfor benyttet data fra placebo gruppen i den kliniske studien som varte i to år for alle de 20 årene, og en RR benyttes for pasienter som behandles med natalizumab og for DMDs brukes en gjennomsnittlig reduksjon fra ulike kliniske studier.

Avbrutt behandling: De to første årene benyttes data fra den kliniske studien, deretter er det antatt at 5 % per kvartal avbryter behandlingen, slik at ca. 73 % har stanset behandling etter 3 år, mens 49 % har avbrutt behandling etter 5 år.

Livskvalitet: Anslag på QALY er basert på en observasjonsstudie fra 1339 pasienter i Sverige fra 2005 (11). Livskvalitets data ble samlet inn ved hjelp av et generisk preferanse basert instrument (EQ-5D). Pasientenes svar på spørsmålene overføres til utilities ved hjelp av tariffen som er utviklet for den engelske populasjonen.

Ressursbruk:

Kostnadene og ressursbruk er hentet fra en svensk studie av MS pasienter i 2005.

Diskontering:

Kostnader og helseeffekter er diskontert med 3 % per år.

Resultater:

1) (Natalizumab versus placebo) for **hele studiepopulasjonen RRMS**:

- Vunnet kvalitetsjusterte leveår er lik 1,054
- Kostnad per vunnet QALY:
 - o Alle kostnader (indirekte, direkte og uformelle pleie inkluderes): Natalizumab er kostnadsbesparende.
 - o Direkte kostnader inkludert uformell pleie inkluderes: Natalizumab SEK 66 355
 - o Direkte kostnader kun ekskludert uformell pleie inkluderes: SEK 196 873

2) Sensitivitetsanalyse: Natalizumab versus de eksisterende DMDs for **hele studiepopulasjonen RRMS**

- Vunnet kvalitetsjusterte leveår er lik 0,341.
- Kostnad per vunnet QALY:
 - o Alle kostnader (indirekte, direkte og uformelle pleie inkluderes): Natalizumab er kostnadsbesparende
 - o Direkte kostnader + uformell pleie inkluderes: SEK 219 232
 - o Direkte kostnader kun - uformell pleie inkluderes: SEK 352 857

Forfatterne gjør sensitivitetsanalyser der de endrer forutsetninger om anslag som de anser som viktige variable. Disse anslagene varierer:

Antallet som avbryter behandling med natalizumab etter to år reduseres til 2,5 % i modellen.

Hvor lang tidshorison som benyttes i modellen.

Reduksjon i effekten av natalizumab etter to år på 5 % og 10 %.

Det er forsøkt å presentere en probabilistisk sensitivitetsanalyse, men det er uklart hvilket perspektiv og scenario som presenteres i figuren. De underliggende parameterdistribusjonene er ikke presentert eller drøftet. Verdien av denne figuren blir da begrenset.

Disse begrensningene medfører at resultatene blir usikre, og vanskeliggjør overføring til norske forhold. Dette medfører at det er begrenset hva en kan konkludere med i forhold til hvor kostnadseffektivt natalizumab er sammenliknet med dagens behandling med DMDs for en gruppe MS-pasienter.

Noen viktige begrensinger i studien er:

- Analyse av relevant subpopulasjon raskt utviklende alvorlig RRMS for Norge, der natalizumab sammenliknes med DMDs er ikke gjort.
- Den skiller ikke mellom pasienter med RRMS og SPMS med hensyn på kostnader og helseeffekter. Natalizumab har ikke godkjent indikasjon for bruk i SPMS gruppen slik at dette ville vært relevant å se på.
- Anslagene på overgangssannsynlighetene, og dermed mereffekten av behandling med natalizumab i forhold til sammenliknbar behandling er ikke hentet fra en og samme randomiserte studie, men fra flere studier/kilder. Dette innebærer indirekte sammenlikninger, noe som reduserer påliteligheten av effektdataene (2)
- Anslagene på QALYs er ikke målt direkte i den aktuelle kliniske studien, men indirekte hentet fra andre studier som består av en annen MS-populasjon.
- Det er usikkert med hensyn på om modellen gjenspeiler resultatene fra AFFIRM da denne form for kalibrering ikke belyses.
- Ressursbruken er basert på svenske tall, noe som ikke nødvendigvis gjenspeiler norsk ressursbruk. Blant annet kan forbruksmønsteret av DMDs variere mellom Norge og Sverige.
- Det er forsøkt å kvantifisere usikkerhet gjennom en probabilistisk sensitivitetsanalyse, men detaljert informasjon om parametere, konfidensintervaller og fordelinger som er benyttet vises ikke.

Når dette er sagt er studien basert på et tildels grundig og omfattende internasjonalt arbeid, med kartlegging av kostnader og livskvalitet hos MS-pasienter (10,11), og kan således danne et grunnlaget for videre, og forhåpentligvis enda mer relevante/tilpassede, økonomiske evalueringer av natalizumab i Norge.

Hovedresultatene fra de tre ulike analysene

Er oppsummert i tabell 2

Tabell 2 Sammenlikning av helseøkonomiske analyser av natalizumab hos RRMS pasienter

Studie, Land, Modell	Perspektiv (er) presentert	Hovedforutsetninger						ICERS			
		Målpopulasjon	Klinisk Effekt	Livskvalitet	Avbrutt behandling	Varighet	Diskontering	Marginal QALY	Kostnad per vunnet QALY, Samfunns-perspektiv	Kostnad per vunnet QALY, Helsetjenesteperspektiv + Uformell omsorg	Kostnad per vunnet QALY Helsetjenesteperspektiv
Svendsen 2007, Norge Markov ³	Samfunnsperpektiv	Pasienter med RRMS, EDSS under 5.0 ved start, kvinner 40-år, sykdomsvarighet, 10 år	Total studiepopulasjon i AFFIRM EDSS aggregert i 9 sykdomstilstander, attack rate	QALY verdier per EDSS fra Norsk survey i Hordaland EQ-5D (VAS skala), Gj.snittsverdi på QALY tap per attack basert på survey	Ikke inkludert i hovedscenariot	20 år, årlige sykkluser	3 %	1,17 (natalizumab vs DMDs)	Dominant	kr 432 060 ⁴	Ikke rapportert
								2,53 (natalizumab vs placebo)	Dominant	kr 121 692	Ikke rapportert
Berg 2007, Norge, Markov, 19 tilstander, med/uten behandling	Samfunns-perspektiv, Helsetjenesteperspektivet presenteres også ⁵	Pasienter med RRMS, EDSS under 5.0 ved start, kvinner 34,5-år, sykdomsvarighet, 6,5 år,	Subpopulasjon i AFFIRM EDSS aggregert i 9 sykdomstilstander, attack rate basert på RR fra studien, Naturlige historiske data fra	QALY verdier per EDSS fra Svensk undersøkelse EQ-5D (UK tariff), Gj.snittsverdi på QALY tap	Første 2 år fra studien, 5 % per kvartal etter studie data for natalizumab	20 år, 1 syk-lus = 3 mnd	3 %	1,397 (natalizumab vs placebo)	Dominant	Dominant	Dominant

³ Overgangssannsynligheter mottatt fra EHE, Berg 2006, 2007

⁴ Direkte kostnader inkluderer kostnader ved omsorg

⁵ Ikke tatt med moms

ling og død, Subpopulasjon		2,4 angrep før start	Ontario Canada etter 2-års ved placebo	per angrep basert på survey							
Berg 2007, Norge Hele RRMS populasjonen		Pasienter med RRMS og en EDSS under 5.0 ved start av behandling	Total populasjon i AFFIRM studien, aggregert i 9 trinn, angrep rate basert på RR fra studien, DMD data basert på Stockholm kohort, Naturlige historiske data fra Ontario Canada etter 2-års ved placebo			20 år, 1 syk- lus = 3 mnd		0,339 (natalizumab vs DMDs) 1,046 (natalizumab vs placebo)	kr 390 043 Dominant	kr 745 595 Dominant	kr 993 036 kr 174 461
Berg 2006, Sverige, Markov, 19 tilstander, med/uten behandling og død	Samfunns- perspektiv, Helsetjenesteperspektivet presenteres også ⁶	Pasienter med RRMS, EDSS under 5.0 ved start, kvinner 36-år, sykdomsvarighet, 7,5 år, 1,5 angrep før start	Total populasjon i AFFIRM studien, aggregert i 9 trinn, angrep rate basert på RR fra studien, DMD data basert på Stockholm kohort, Naturlige historiske data fra Ontario Canada etter 2-års ved placebo	QALY verdier per EDSS fra Svensk undersøkelse EQ-5D (UK tariff), Gj.snittsverdi på QALY tap per angrep basert på survey	Første 2 år fra studien, 5 % per kvartal etter studie data for natalizumab	20 år, 1 syk- lus = 3 mnd	3 %	0,341 (natalizumab vs DMDs) 1,054 (natalizumab vs placebo)	Dominant Dominant	SEK 219 232 SEK 66 355	SEK 352 857 SEK 196 873

⁶ Ikke tatt med moms

Diskusjon

DISKUSJON RUNDT DOKUMENTASJON MED HENSYN PÅ VALG AV PASIENT-POPULASJON OG ENDEPUNKTER

Alle analysene er modellbaserte cost-utility-studier, der utfallet måles i merkostnader per vunne kvalitetsjusterte leveår. For å måle effekt av behandling i beregningsmodellene tar studiene utgangspunkt i ulike helsetilstander forbundet med MS. Avhengig av sykdomsforløp og behandling vil pasientene kunne gå fra en tilstand til en annen over en tidsperiode. Sannsynlighetene for at en overgang mellom ulike tilstander er angitt med et sett med overgangssannsynligheter i studiene. Et sett med overgangssannsynligheter vil gjelde for de som ikke får behandling (placebo), ett sett vil gjelde for de som får DMDs og ett sett vil gjelde for de som får natalizumab. Disse overgangssannsynlighetene er helt essensielle for bestemmelse av effekten av de ulike behandlingsstrategiene i modellen. Sannsynlighetene er basert på ulike kilder, dvs. man har en indirekte sammenlikning, da primærstudien AFFIRM (15) kun sammenliknet natalizumab mot placebo, med en begrenset studieperiode (2 år).

REDUKSJON I ATTAKKER

Reduksjon i angrep er klinisk viktig, men hvilken effekt reduksjon i angrepshyppighet har på utvikling av og risiko for funksjonsforverring er ikke klarlagt. Flere studier viser at angrepsraten avtar med årene. Dette er ikke kommentert i noen av analysene og kan være en alvorlig feilkilde når man ekstrapolerer data fra en studieperiode på 2 år over så lang tid. Det vil også være usikkerhet forbundet med å legge dette inn som en ekstra reduksjon i livskvalitet i den helseøkonomiske modellen, og særlig der man benytter sammen angrepsrate på tvers av alle EDSS trinn.

Det synes som om **Svendsen (12)** i sin studie benytter en annen angrepsrate enn i AFFIRM, uten at dette begrunnes, mens Berg (9,13) oppgir at angrepsraten fra AFFIRM benyttes. Når det gjelder placebo gruppen etter to år inneholdt ikke den Canadiske kohorten opplysninger om angrep. Derfor benyttes raten fra de to første årene i hele modellens tidslengde.

I den norske legeforeningen sitt hefte, Utredning og behandling av MS (16) opplyses det at populasjonsbaserte langtidsoppfulgte studier fra Canada viser at frekvensen av akutte angrep de første to år etter sykdomsdebut er av stor betydning. Jo flere angrep, jo dårligere prognose. Det ses likevel under forløpet til MS en spontan reduksjon av angrepsfrekvensen med tiden og det foreligger betydelig individuell variasjon fra pasient til pasient. Det eksisterer også en europeisk studie som derimot ikke fant noen sammenheng mellom angrepsfrekvens og utvikling av handikap (21). Ingen av studiene diskuterer validiteten med hensyn på å benytte samme angrepsfrekvenser på tvers av EDSS nivåer og over så lang tid.

AKTUELL SUBPOPULASJON

Godkjent bruksområde i Norge inkluderer en subpopulasjon med raskt utviklende alvorlig RRMS som ble inkludert i AFFIRM. Dette godkjente bruksområdet er basert på en *post-hoc* subgruppe analyse av disse pasientene som ble sendt inn til European Medicines Agency (EMA) i forbindelse med godkjenningprosedyren av preparatet (18). Analysen bestod av 148 pasienter på natalizumab og 61 pasienter i placebo gruppen. Den årlige angrepsfrekvensen var 1,46 i placebo gruppen 0,28 i natalizumab gruppen etter to år. Hazardratio for progresjon av funksjonsnedsettelse var 0,36 (95 % KI: 0,17, 0,76) $p=0,008$. Disse resultatene ble oppnådd ved en *post hoc*-analyse og bør tolkes med forsiktighet. Ingen informasjon om alvorlighetsgraden av anfallet før inkludering av pasientene i studien er tilgjengelig.

I de helseøkonomiske analysene er det kun Berg 2007 (9) som viser resultater basert på denne subpopulasjonen, men på den annen side vises ikke resultatet sammenliknet med DMDs, men mot placebo. Basert på dette vil det være sannsynlig at en analyse der man sammenlikner bruk av natalizumab i subpopulasjonene med DMDs vil være mer kostnadseffektiv enn analysen der man ser hele RRMS populasjonen.

SAMMENLIKNEDE EFFEKT

Etter det vi kjenner til eksisterer det ingen kontrollerte, sammenliknende studier med natalizumab mot eksisterende behandlinger slik som beta-interferon og glatirameracetat. Inter og intra-individuell variabilitet er stor, særlig hos pasienter med RRMS slik at en indirekte sammenlikning slik den fremstår i de foreliggende helseøkonomiske analysene vil være beheftet med usikkerhet.

Subgruppe-analysen i den pivotale studien ble utført på forespørsel fra Committee for Medicinal products for Human Use (CHMP) og dannet grunnlaget for det godkjente bruksområdet hos disse pasientene. EMA noterte i sine vitenskapelige diskusjon at det ikke fantes noen dokumentasjon på alvorlighetsgraden til disse angrepene eller varigheten hos denne populasjonen. Den gjennomsnittlige EDSS ved baseline var 2,3 og den gjennomsnittlige økningen i EDSS i løpet av 2 år var 0,04 og 0,41 for henholdsvis natalizumab og placebo gruppen. Den kliniske betydningen av denne forskjellen er uklar (18), men med hjelp av QALY vektorer kan denne informasjonen regnes om til forventet helseforbedring målt i kvalitetsjusterte leveår.

Den mest relevante sammenlikningen ansees likevel slik som tidligere diskutert å være en sammenlikning med beta-interferon og glatirameracetat i subpopulasjonen raskt utviklende alvorlig RRMS. Det er ingen av de aktuelle studien som viser resultater for denne aktuelle sammenlikningen.

GENERELL DISKUSJON RUNDT DEN HELSEØKONOMISKE ANALYSEN

Analysene sammenlikner natalizumab med sammenslåtte data av beta-interferon og glatirameracetat hos pasienter med RRMS. Data for bruk av beta-interferon og glatirameracetat baserer seg på bruk av disse medikamentene i Sverige. Dermed forutsetter man at fordelingen og den kliniske bruken i Norge er identisk. Kun en av analysene er for subpopulasjonen raskt utviklende alvorlig RRMS, men i den analysen sammenliknes det kun med ingen behandling eller placebo

I analysene benyttes en Markov-modell for overgangssannsynligheter til hver av de 10 EDSS scorene fra 0 og til død, med noe ulike syklus tider (1 år til 3 mnd). Den opprinnelige EDSS skalaen er også fra 0-10 men har halvtrinn, men i modellen er data aggregert til hele trinn. Dette gir ekstra usikkerhet til modellen, Pasientenes gjennomsnittsalder ved start varierer også noe. Alle analysene benytter et tidsperspektiv på 20 år, og behandling med natalizumab opphører når EDSS tilstand 7 nås. Dette er en antagelse i de aktuelle analysene. I praksis kan det være at pasienten vil kunne gå over i en sekundær progressiv fase ved lavere EDSS, slik at behandlingen da vil kunne opphøre tidligere. Analysene håndterer beregninger av avbrutt behandling ulikt, og dette har stor effekt på resultatet.

De kliniske dataene stammer fra indirekte sammenlikning av data fra fase III studiene sammenliknet med placebo, og fra en observasjonsstudie med DMDs i Sverige, eller to Cochrane review av beta-interferon og glatirameracetat sammenliknet med placebo.

Modellen er svært sensitiv med hensyn til hvilke forutsetninger som legges inn om effektivitet av natalizumab. Dvs. i hvilken grad overgangssannsynligheten for EDSS ved behandling av natalizumab opprettholdes over tid, og i hvilken grad det er mulig å bevege seg til en forbedret tilstand. Hvis man legger inn en forutsetning om at effekten opprettholdes over tid bør dette begrunnes ut ifra plausibel biologi i mangel av empiri (20). NICE kommenterte i sin evaluering at pasienten i tidligere helseøkonomiske modeller på MS området ikke hadde hatt mulighet for å forbedre sin EDSS-tilstand, mens at kun stabilisering og forverring av tilstanden var mulige sprang. Validiteten av dette er ikke vist i noen av studiene ved å kalibrere mot effekt data de to første årene. I hovedstudien (15) var inngangen begrenset til pasienter med EDSS score 0-5, gjennomsnitt 2,3. I modellen antas det at behandlingens effektstørrelse gjelder for alle pasienter helt opp til EDSS 7, i løpet av 20 år.

FREMTIDIG FORSKNING

Vår gjennomgang av eksisterende helseøkonomiske evalueringer har avdekket følgende mangler i forhold til validitet og relevans for norske forhold:

A. Ingen av de eksisterende helseøkonomiske analysene er utført på natalizumab vs eksisterende behandling på relevant subpopulasjon av MS-pasienter.

B. For de analysene hvor man sammenlikner natalizumab med eksisterende behandling benyttes hele populasjonen i AFFIRM-studien. Effektdataene baseres da på indirekte sammenlikninger. Dette fordi det ikke eksisterer studier som direkte sammenlikner effekten av natalizumab mot eksisterende medikamentell behandling av MS.

C. Studietida er i AFFIRM-studien er på 2 år, og således må resultatene ekstrapoleres i hele 18 år i de helseøkonomiske modellene.

Dette åpner for følgende behov/mulighet for fremtidig forskning og utredning:

Det ville ideelt sett vært ønskelig med en klinisk effektstudie av natalizumab vs eksisterende behandling over vesentlig lengre tid enn 2 år.

En alternativ/supplerende mulighet for fremtidig forskning vil være å benytte det nasjonale MS- registeret til å følge en hel MS-populasjon for å vurdere validiteten av EDSS overgangene over tid slik det er forutsatt i modellen. Dermed vil man kunne få bekreftet gyldigheten av dette i klinisk praksis. En slik observasjonsstudie vil kunne være til nytte ved vurdering av en eventuell utvidelse av behandlingspopulasjonen.

En videreutvikling av Svendsens analyse ville kunne inneholde følgende:

Analyse på subpopulasjonen, med effektdata og kostnader for denne. Dette vil muligens kreve kostnadsstudier utover den eksisterende Hordaland-undersøkelsen.

Analyse og modell som også tar hensyn til at pasienter avbryter behandling gradvis. dette er trolig undervurdert i den foreliggende analysen til Svendsen (12). Dermed er den total vunnet kvalitetsjusterte leveårsgevinsten mye større enn i de andre analysene samtidig som kostnadsanslagene er usikre.

Berg2006, 2007: (9,13)

Det har ikke vært mulig for oss å vurdere hvorfor den svenske analysen med tilnærmet samme QALY effekt gir så ulikt resultat som sensitivitetsanalysen til Svendsen, da vi ikke har hatt direkte tilgang til begge modellene. Det kan synes som om det er forskjell i kostnaden som er benyttet , blant annet gjelder det forholdet mellom kostnaden til DMDs og natalizumab mellom de ulike studiene.

Konklusjon

Den systematiske gjennomgangen av helseøkonomiske evalueringer av natalizumab hos pasienter med MS resulterte i funn av tre rapporter der to ulike modeller relevante for Norge ble presentert.

Alle analysene indikerer at natalizumab versus dagens behandling med DMDs gir en økning i antall vunnet kvalitetsjusterte leveår. I analyser av alle pasienter med RRMS varierte antall vunne kvalitetsjusterte leveår fra 0,339 til 1,17 (over en 20-årsperiode) sammenliknet med dagens behandling med DMDs.

Kostnader per vunne kvalitetsjusterte leveår disse analysene varierte betydelig fra kr 993 036 (kun direkte kostnader inkludert) til at natalizumab var kostnadsbesparende fordi behandlingen medførte mindre behov for helse- og omsorgstjenester og gav økt produktivitet (også indirekte kostnader inkludert).

Vår vurdering av disse studiene er at det er vanskelig å konkludere med om, og i hvilken grad, natalizumab er kostnadseffektivt sammenliknet med eksisterende behandling for den aktuelle populasjonen i Norge. Dette skyldes tre hovedforhold:

1. Ingen av analysene er utført på natalizumab versus eksisterende behandling med DMDs i den relevante subpopulasjon raskt utviklende alvorlig RRMS.
2. Usikkerhet i dataene som inngår i analysene. Analysene er basert på data fra tildels omfattende undersøkelser av kostnader og helseeffekter ved MS i Norge og i andre land, og fra resultatene fra en klinisk effektstudie, som sammenliknet natalizumab som monoterapi med placebo over en 2 års periode.
3. Studiene sier lite om graden av usikkerhet i data og analysene totalt sett. Kun en av disse analysene har forsøkt å kvantifisere usikkerhet gjennom en probabilistisk sensitivitetanalyse.

I modellene er effektdataene fra den kliniske studien ekstrapolert fra 2 år til 20 år. I de helseøkonomiske analysene der natalizumab er sammenliknet med eksisterende behandling er dette gjort ved usikre, indirekte sammenlikninger av effektdata fra ulike studier.

er/kilder. Det er også usikkerhet knyttet til modelleringen av behandlingsavbrudd i analysen.

Kostnadsanslagene og anslagene på livskvalitet er delvis basert på spørreundersøkelser som er beheftet med usikkerhet.

Noe av denne usikkerheten illustreres/belyses i en viss grad av den betydelige variasjonene i resultatene i analysene. Resultatene varierte betydelig med hensyn på hvilke kostnader som var tatt med, men det er en tydelig tendens til at intervensjonen er mer kostnadseffektiv innenfor et bredt samfunnsøkonomisk perspektiv enn ved et smalere helsetjenesteperspektiv. Videre varierte resultatene med hensyn beregnet livskvalitetsgevinst, og det ser ut til at mer effekten er størst for subpopulasjonen som ligger nærmest opp til den norske målgruppen.

Referanser

- 1) Bekkelund SI, Dietrichs E, Gulowsen Celius E, Sand T, Tysnes O-B, Behandling av multippel sklerose (MS) med natalizumab. Oppstart, gjennomføring og avslutning av behandling 6/2007. Sosial- og helsedirektoratet, Sykehustjenester.
- 2) Kunnskapssenterets metodehåndbok, www.kunnskapssenteret.no 2007
- 3) Godkjent produktomtale natalizumab, www.legemiddelverket.no 2007
- 4) NOU 1997:18, Prioritering på ny. Gjennomgang av retningslinjer for prioriteringer innen norsk helsetjeneste.
- 5) Lov om pasientrettigheter, <http://www.lovdatab.no/all/nl-19990702-063.html>
- 6) Forskrift om prioritering av helsetjenester, rett til nødvendig helsehjelp fra spesialisthelsetjenesten, rett til behandling i utlandet og om dispensasjons- og klagenemnd, <http://www.lovdatab.no/for/sf/ho/ho-20001201-1208.html>
- 7) Norske retningslinjer for legemiddeløkonomisk analyse til bruk ved refusjonssøknader, http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage___17833.aspx
- 8) Veileder i samfunnsøkonomiske analyser, Finansavdelingen, Finansdepartementet, september 2005.
- 9) Berg J, Lindgren P, Kobbelt G, Helath Economic Model for Tysabri. Methods and selected results for Norway, European Health Economics, Stockholm Health Economics, 2007.
- 10) Kobelt G, Berg J, Lindgren, Jönsson B, Costs and quality of life in multiple sclerosis in Europe: method of assessment and analysis, Eur J Health Econ, 2006, 7:55-513
- 11) Berg J, Lindgren, Fredriksom S, Kobelt G, Costs and quality of life of multiple sclerosis in Sweden, Eur J Health Econ, 2006, 7:575-585

- 12) Svendsen B, Aarseth JH, Nyland H, Myhr K-M, SNF-rapport nr. 09/07 Økonomisk analyse av behandling av MS-pasienter med Tysabri i Norge.
- 13) Berg J, Lindgren P, Kobbelt G, Helath Economic Model for Tysabri. Methods and results for Sweden, European Health Economics, Stockholm Health Economics, 2006.
- 14) Peninsula Technology Assessment Group (PenTAG), The Effectiveness and cost-effectiveness of natalizumab for multiple sclerosis: an evidence review of the submission from Biogen.
- 15) Polman CH et al, A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis, *N Engl J Med* 2006, 354: 899-910
- 16) Utredning og behandling av multippel sklerose, Den norske lægeforening, 2000
- 17) Svendsen B, Kostnader for Norge ved MS SNF-rapport 21/05.
- 18) EPAR, Scientific report natalizumab 2006.
- 19) Weinshenker B, Bass B, Rice G, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, and Ebers G, The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain*, 1989. **112**:133-146.
- 20) Drummond MF, *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*, Oxford Medical Publications, 2005.
- 21) Confavreux C, Vukusic S, Moreau T and Adeleine P, Relapses and progression of disability in multiple sclerosis, *N Engl J Med* 2000. 343: 1430-1438

Vedlegg

VEDLEGG 1. SKJEMA FOR VURDERING AV KVALITET, HELSEØKONOMI

Kritisk vurdering av økonomiske evalueringer⁷⁸⁹¹⁰

Inklusjonskriterier

P	Er pasientpopulasjonen relevant?	
I	Er intervensjonen relevant?	
K	Er komparator relevant?	
O	Er effektmålet/utfallet relevant i sammenhengen?	
S	Er analysemetoden (CEA, CUA, CMA, CA) relevant for problemstillinga?	

Beskrivende spørsmål

P	Hvilken pasientpopulasjon omhandler analysen?	
I	Hvilken intervensjon omhandler analysen?	
K	Hvilken komparator benyttes?	
O	Hva var effektmålet/utfallet?	
S	Hva slags type økonomisk evaluering er det? (eks: CEA, CUA)	
B1	Hvilken type analyse ble brukt? (eks: modell, RCT osv.)	
B2	Hvor lang tid analyseres?	
B3	Hva er diskonteringsraten?	
B4	Hvilken valuta er benyttet?	
B5	Hvilket pris-/valutaår er brukt?	

Validitet (intern og ekstern)

⁷ "What will NHS EED abstracts tell me?" <http://www.york.ac.uk/inst/crd/nfaq11.htm>

⁸ Drummond MF, Jefferson TO. Guidelines for authors and peer reviewers of economic evaluations to the BMJ. BMJ 1996; 313: 275-283

⁹ Drummond MF, Sculpher MJ. Methods for the Economic Evaluation of Health Care. Oxford University Press

¹⁰ Drummond, Richardson, O'Brien, Levine. Users' guide to the medical literature. JAMA 1997; 277; 1552-1557

		Ja / Uklart / Nei / Ikke rapportert / Kommentar
Overordnet	Var perspektivet relevant for problemstillingen? (eks. samfunnsmessig perspektiv)	
”	Var komparator relevant?	
”	Er analysemetoden (CEA, CUA, CMA, CA) relevant for problemstillingen?	
Effekter	Er alle effekter (positive og negative) identifisert og tatt med?	
”	Er alle effekter målt på en valid måte?	
”	Er alle effekter verdsatt på en valid måte?	
Kostnader	Er alle kostnader identifisert og tatt med?	
”	Er alle kostnader målt på en valid måte?	
”	Er alle kostnader verdsatt på en valid måte?	
Tidsdimensjonen	Er tidsdimensjonen relevant? (både lang nok og den samme for kostnader og effekter)	
”	Er framtidige kostnader og effekter diskontert tilfredsstillende?	
Usikkerhet	Er usikkerheten tilstrekkelig belyst ved sensitivitetsanalyser på viktige variabler som det er usikkerhet rundt?	
Overordnet	Ser det ut til at det er noen konkrete feil i modellen/analysene?	

Kvalitet på rapporteringen

		JA	UKLART	NEI	IKKE RAPPORTERT
R1	Er det presentert tilfredsstillende informasjon om kostnadene? (kilder, pris, mengde, etc.)				
R2	Er kostnader og effekter presentert separat?				Inngår i R1?
R3	Er det presentert nok detaljer om modellen/metoden? (reproduserbart)				
R4	Har forfatterne på en tilfredsstillende måte redegjort for usikkerheten rundt de usikre variabelestimatene?				
R5	Oppgis svaret på problemstillingen som analyseres?				
R6	Er konklusjonen i samsvar med analysen?				
R7	Er konklusjonen fulgt av passende advarsler?				

Rapportering av resultater

Det må i tillegg rapporteres sentrale resultater fra studiene. Vi har ikke gått direkte inn på det, men slike resultater kan være kostnader og effekter for alle strategier og samtidig et aggregert mål som kostnad per vunnet leveår.

Hva skal resultatene brukes til?

I stor grad blir spørsmål av typen; er en intervensjon mer kostnadseffektiv enn en annen, belyst ved egne analyser. Det vil imidlertid stort sett være relevant å oppsummere annen litteratur på feltet, for eksempel i forbindelse med diskusjonen. I noen tilfeller vil det også være tilstrekkelig med bare en oppsummering. Hensikten med denne sjekklisten er at den kan brukes ved gjennomgang av helseøkonomisk litteratur.

VEDLEGG 2. UTFYLTE SKJEMA FOR VURDERING AV KVALITET, HELSEØKONOMI

Describing questions (relevance for transferability)		Study: Svendsen2007
P	What population is analysed?	Norwegian Unclear/not directly stated in report which groups of MS patients are included. In report: "Patients with MS" with respect to costs and EDSS levels. In email response: patients with RRMS used for the transition probabilities. Transition probabilities: From Berg 2006 Patients aged 40, with MS for 10 years. Costs: From Hordaland Survey: Patients with "Følbar MS"
I	What intervention is analysed?	Tysabri, Natalizumab Transition probabilities: From Berg 2006
C	What comparator is used?	1. No treatment with DMDs. 2. "Today's" DMD treatment. Not specified in detail. The report refer to same comparator as in Berg 2007: DMDs as used in the the Stockholm cohort. No difference is made between the effect or resource use of the different DMDs. Comments by email response: The authors considered that sufficient available data did not exist with respect to the attack rate and transition probabilities for the DMDs separately.
O	What outcome is used?	ICERs specified as: 1. Total societal costs (direct costs, indirect costs and costs related to loss of QoL) / QALY 2. (Direct costs + Indirect costs) / QALYs 3. Direct costs / QALYs
S	What kind of economic evaluation is it? (e.g. CEA, CUA)	CUA
B1	What method was used? (e.g. model, RCT etc.)	Markov model
B2	How long time analysed?	20 years = 20 cycles 1 cycle = 1 year
B3 B4	What is the discount rate? What currency is used?	3 % NOK
B5	Which year are the costs from?	2002.
B6	CUA: How is QALYs measured? (e.g. standard gamble, time trade off)	EQ-5D, VAS-scale. Regional (Hordaland County) Norwegian cross-sectional mail survey among patients recruited through patient registry. QoL (utilities) related to patients severity of MS disease according to information from the Norwegian MS-registry.
Validity (internal and external)		
Perspective	Is the perspective relevant? (e.g. societal perspective)	Yes
Effects	Are all effects (positive and negative) included?	Yes, not clearly reported how the effect is handled after the clinical trial.
"	Are all effects measured in a valid way?	1. Effects on EDSS and utility: Depending on: a) Initial distribution of patients across EDSS stages. The data source of this is not reported clearly. Not the same distribution as in Berg 2006 (for Sweden) of Berg2007 (for Norway) b) Transition probabilities between 9 EDSS stages in the different arms of the model. Thus, discontinuation of treatment is not explicit modelled. Transition probabilities not reported in the report. Obtained be email correspondence. ---Tysabri arm: Calculated from the EDSS changes during the clinical trial (AFFIRM) Effects on EDSS in the trial, measured up to 2 years. ---DMD arm: From Stockholm cohort ---Placebo arm: 2 first years: From trial. Then: from natural history cohort Ontario Canada. Issue: Transition probabilities in the different arms are taken from different studies, thus patients may not be fully comparable

		<p>d) Length of treatment 20 years or until a patient reaches EDSS 7.</p> <p>e) Length of treatment effect (assumed: Full trial effect also after 2 years (trial duration)).</p> <p>2. Effects on relapses and thus utility: Depending on: The proportion of patients experiencing a relapse at a given EDSS level. The sources are not clearly reported and references not provided. The author states that attack rates are taken from "actual clinical trials".</p>
	Are all effects valued in a valid way?	<p>1. The relation between the EDSS states and the utility score: Taken from Hordaland survey; related to the patients severity of MS disease according to information in the Norwegian MS-registry. Confirmed by email correspondence. The relation is not documented in the report.</p> <p>2. The relation between a relapse and change in utility score. The relation is not documented in the report.</p>
Costs	Are all costs identified and included?	<p>Yes,</p> <p>Following comments obtained from email:</p> <p>" 1. direkte økonomiske kostnader (kostnader til medisiner og medikamenter, til konsultasjoner og behandlinger uten institusjonsopphold, til opphold ved sykehus, syke- og pleiehjem og rehabiliteringsinstitusjoner, og til hjelp og assistanse for daglige gjøremål - og de fleste av disse hovedkategoriene var igjen spesifisert ytterligere på underkategorier).</p> <p>2. Indirekte økonomiske kostnader (redusert utførelse av lønnet arbeid for pasientene ved sykemelding, under rehabilitering, ved uførepensjonering og ved MS-forårsaket død).</p> <p>3. Psykososiale kostnader (redusert livskvalitet).</p> <p>I Tysabri studien benyttes tre kostnadskategorier: Direkte økonomiske kostnader definert som over, totale økonomiske kostnader (direkte økonomiske + indirekte økonomiske kostnader) og totale kostnader for samfunnet (direkte økonomiske + indirekte økonomiske kostnader + psykososiale kostnader). Vi har imidlertid ikke med noen kategori for <i>og kostnader og ressursbruk som faller innenfor helsesektoren</i></p> <p>Psykososiale kostnader innebærer en verdsetting av endring i livskvalitet, dvs QALYs, noe som medfører en viss dobbelttelling da endring i QALYs også er med i nevneren i cost-utility-brøken. "</p>
"	Are all costs measured in a valid way?	<p>Yes/no.</p> <p>Ideally resource use should be measured alongside the clinical trial.</p> <p>Mostly the costing is properly done, the extent and complexity of the task taken into consideration. However, uncertain data sources and some potential biases, and limited reporting in the main paper.</p> <p>The physical units of resource use are mainly, (but not all) taken from the Regional (Hordaland County) Norwegian cross-sectional mail survey amongst patients recruited through patient registry.</p> <p>The survey was carried out during different months of 2002, among patients with "følbare MS" (not only RRMS patients included). 81% (or 542-16) out of 542 patients responded in the survey.</p> <p>However, by email correspondence the author has reported that data from 410 patients was used in the cost estimates and only 362 in the utility estimates. The author has explained that less patients respond to the QALY questionnaire.</p> <p>- Respondents seemed to be comparable to non-responders except those who not responded seemed to have had MS for a longer period than the responders. This may contribute to a potential bias.</p> <p>- It could be questioned whether resource use for MS patients in Hordaland is representative for Norway as a whole.</p> <p>- In the cost survey report, both "conservative" and "likely" estimates are presented. It is not clear which of these values are used in the cost utility model. From the spreadsheet it looks like the "likely" estimates have been used, although the estimates are rather uncertain and sometimes based on own judgement.</p> <p>- Mean estimates are presented, but costs often have a skew distribution, with few patients with high costs raising the mean value considerably. Should median values have been used instead?</p>

		<p>-In the report from the survey the figures are only reported on an aggregated mean level for all EDSS states in total and not for each EDSS state separately. Thus we lack reported information on how the different costs components are related to each EDSS state in the Markov model. He author has explained later by email that this was calculated separately for the model purpose.</p> <p>The numbers of respondents may be quite low for some of the EDSS states - and thus the statistical uncertainty correspondingly high. This could be crucial if these are obtained from some of the EDSS states driving the costs most in the model.</p> <p>-It could potentially be problematic separating MS related resource use from other resource use (especially for informal care, and this can contribute to further uncertainty.</p> <p>- DMDs drug use is based on 2002 figures and then added 50 % to take into account potential future increase in the use. It could be questioned if this gives a right picture of the use today (2007).</p> <p>-The length of nurses home visits are only assumed in the survey.</p> <p>- Number of MS related in-hospital days are quite uncertain. There are large differences reported between Hordaland Survey data (high figures) and data from the National register data (NPR) (low figures). The "likely" estimate is the mean of the Survey data and the NPR data.</p> <p>- The duration of each episode of assistance is based on judgement (3-5 hours)</p> <p>- Psychosocial cost is based on Hordaland Survey respondent's perceptions of their own QoL level. This level is then compared with the level of QoL of average people in a Canadian study. Thus this is estimate is a combination of different studies with different populations, and thus a potential bias.</p> <p>-Not clearly shown how the costs by attack have been calculated. Comments by email. SPSS comparison of average costs per patient with and without attack.</p>
"	Are all costs valued in a valid way?	<p>Yes/no. See general comment on previous point above.</p> <p>Different unit cost sources are used in SNF-report 21/05 estimating aggregate MS related costs for Norway. The same sources seem to have been used in the cost utility model: Drug prices, Tariffs for health services, Reimbursement figures, wage/salary statistics, Cost calculations for Nursing homes,</p> <p>-The costs per day in a rehabilitation centre is very roughly assumed to be the mean of the in-hospital costs per day and nursing home costs per day.</p> <p>- The "likely" unit costs for medical aids are mainly taken from Swedish estimations and then added 50 % to adjust to Norwegian price levels and maintenance costs. The cost for car adaptation is also based on judgement only.</p>
Time dimension	Is the time dimension relevant? (both long enough and the same for costs & effects)	Yes
"	Are future costs discounted properly?	Yes, however in Norway the recommended (by Ministry of Finance) rates are 4 % per anno (and not 3 as used in the report)
Uncertainty	Is the uncertainty around parameters evaluated properly in sensitivity analyses?	Yes/no. Only one way sensitivity analysis done. There are no clear evaluations around the levels used. It is not stated if they are set to the standard errors of the estimates. They seem not based on standard errors in the clinical trials or the data in the used cohorts. Email comment: The authors consider it more informative to use plausible changes in parameters than changes observed in standard errors or percentages of tariffs. No probabilistic sensitivity analysis performed. The one way SAs seem to cover valid aspects. However, more sensitivity analyses to test the robustness of the assumptions on transition probabilities could have been performed.
Errors	Are there any obvious errors in the model/analysis?	No? Difficult to check in such a complex model.
Quality on the reporting		
R1	Is enough information about the costs reported? (source, price, amount)	Not all shown. See above.
R2	Are incremental costs and effects presented separately?	Yes
R3	Are enough details about the model/method presented? (reproducibility)	No, not (in the main report) to reproduce the results. However we have received some additional documentation on request to the author that helped us understand the model and the calculations.
R4	Have the authors in a satisfactory way accounted for the uncertainty	Yes/No see comments above regarding uncertainty in the Tysabri report.

	in the uncertain parameter estimates?	
R5	Is the answer to the objective presented?	Yes
R6	Are the conclusions in accordance with the analysis?	No, the uncertainty - especially related to the effect assumptions, should be stressed more in the conclusion in the Tysabri report.
R7	Is the conclusion followed by appropriate warnings?	No, see above

Describing questions (relevance for transferability)	Study: Berg2006	
P	What population is analysed?	Sweden: Patients with RRMS and an EDSS score below 5.0 at treatment start. (Type of patients included in the Tysabri clinical trial. How is this compared with the Norwegian indication)
I	What intervention is analysed?	Active treatment arm in the clinical trial. Tysabri. Natalizumab 300 mg intravenously every 4 weeks.
C	What comparator is used?	1. DMD treatment in the Stockholm cohort. No difference is made between the DMDs 2. Placebo
O	What outcome is used?	ICERs: 1. All costs (direct (incl. informal care), indirect costs) / QALYs 2. Direct costs incl. informal care / QALYs 3. Direct costs excl informal care / QALYs
S	What kind of economic evaluation is it? (e.g. CEA, CUA)	CUA
B1	What method was used? (e.g. model, RCT etc.)	Markov model
B2	How long time analysed?	20 years = 80 cycles 1 cycle = 3 months
B3 B4	What is the discount rate? What currency is used?	3% SEK
B5	Which year are the costs from?	2005
B6	CUA: How is QALYs measured? (e.g. standard gamble, time trade off)	EQ-5D, European cross-sectional mail survey amongst patients recruited through patient organisations. QoL (utilities) were related to patient perceived severity of MS disease, measured by EDSS score in the same survey.
Validity (internal and external)		
Perspective	Is the perspective relevant? (e.g. societal perspective)	Yes
Effects	Are all effects (positive and negative) included?	Yes. Uncertain if all side effects are included.
"	Are all effects measured in a valid way?	1. Effects on EDSS and thus utility: Depending on: a) Initial distribution of patients across EDSS stages. Taken from the trial. And from the MS registry. Transferable to other settings? Suitable for the actual indication? b) Transition probabilities between 19 different states (9 EDSS stages * 2 (on or off treatment) + death) in the different arms of the model. ---Tysabri arm: Calculated from the EDSS changes during the clinical trial ("on" treatment) or from the epidemiologic study on natural history ("off" treatment). Effects on EDSS in the trial, measured up to 2 years. ---DMD arm: Swedish MS cohort. ---Placebo arm: 2 first years: From trial. Then: from natural history The tables showing transitions probabilities in the paper are not clear. Transition probabilities are taken from different sources with different study populations, thus potential bias. d) Length of treatment (assumed: until a patient reaches EDSS 7) e) Length of treatment effect (assumed: Full trial effect also after 2 years (trial duration). No effect after treatment discontinuation) 2. Effects on relapses and thus utility: Depending on: a) Proportion of patients experiencing a relapse at a given EDSS level. Taken from the clinical trial - for patients on Tysabri or on placebo. Measured after one year in the trial. What are the actual relapse rates in the DMD control group? Seem to be taken from trials of DMDs. ---Tysabri arm: RR vs. placebo based on the trial ---DMD arm: RR based on trials with DMDs ---Placebo: Placebo arm in the trial
	Are all effects valued in a valid way?	c) The relation between the states and the utility score: From Survey (see above). But Kobelt2006 does not show the results on utility. Shown in another publication? Are the Swedish scores used - or the European? Potentially bias. b) The relation between a relapse and change in utility score.

		From Survey (see above). But Kobelt2006 does not show the results on utility. Shown in another publication? Are the Swedish scores used - or the European? Potentially bias.
Costs	Are all costs identified and included?	Yes
"	Are all costs measured in a valid way?	Ideally resource use should be measured alongside the clinical trial. Bottom up mail based cross sectional study (relating costs to different EDDS) states. Problems with survey response rate (not provided), recall, separating MS related resource use from other resource use (especially for informal care). Costs also related to relapses.
"	Are all costs valued in a valid way?	Yes? Table 1 in Kobelt 2006. However not enough details provided. DRG costs cover all costs or only part (as in Norway?).
Time dimension	Is the time dimension relevant? (both long enough and the same for costs & effects)	Yes
"	Are future costs discounted properly?	Yes
Uncertainty	Is the uncertainty around parameters evaluated properly in sensitivity analyses?	Yes/no. The uncertainties in transition probabilities could have been investigated more. Also, PSA assumptions not shown in enough detail
Errors	Are there any obvious errors in the model/analysis?	No? Hard to check properly without access to the model.
Quality on the reporting		
R1	Is enough information about the costs reported? (source, price, amount)	Not all shown. See above.
R2	Are incremental costs and effects presented separately?	Yes
R3	Are enough details about the model/method presented? (reproducibility)	No, not to reproduce. However, presentation is quite pedagogic
R4	Have the authors in a satisfactory way accounted for the uncertainty in the uncertain parameter estimates?	Yes? Informal care cost variation should have been studied
R5	Is the answer to the objective presented?	Yes?
R6	Are the conclusions in accordance with the analysis?	No, the uncertainty - especially related to the effect assumptions, should be stressed more in the conclusion
R7	Is the conclusion followed by appropriate warnings?	No, see above

Describing questions (relevance for transferability)	Study: Berg2007	
P	What population is analysed?	Norway: A subgroup of the clinical trial analysis has been chosen for the main analysis: 2 or more relapses in the prior year and 1 or more GD-enhancing lesions. This is a part of the corresponding Norwegian indication. Potential bias: The subgroup was not the group originally randomised in the trial. Patients with RRMS and an EDSS score below 5.0 at treatment start. (Same type of patients included in the natalizumab clinical trial)
I	What intervention is analysed?	Active treatment arm in the clinical trial. Tysabri. Natalizumab 300 mg intravenously every 4 weeks
C	What comparator is used?	1. Placebo. Results versus DMDs shown I full population in sensitivity analysis.
O	What outcome is used?	ICERS: 1. All costs (direct (incl informal care), indirect costs) / QALYs 2. Direct costs incl informal care / QALYs 3. Direct costs excl informal care / QALYs
S	What kind of economic evaluation is it? (e.g. CEA, CUA)	CUA
B1	What method was used? (e.g. model, RCT etc.)	Markov model
B2	How long time analysed?	20 years = 80 cycles 1 cycle = 3 months
B3	What is the discount rate?	3% NOK
B4	What currency is used?	
B5	Which year are the costs from?	2006
B6	CUA: How is QALYs measured? (e.g. standard gamble, time trade off)	EQ-5D, European cross-sectional mail survey amongst patients recruited through patient organisations. QoL (utilities) were related to patient perceived severity of MS disease, measured by EDSS score in the same survey.
Validity (internal and external)		
Perspective	Is the perspective relevant? (e.g. societal perspective)	Yes
Effects	Are all effects (positive and negative) included?	Yes. Not certain if side effects are included.
"	Are all effects measured in a valid way?	Yes/no. 1. Effects on EDSS and thus utility: Depending on: a) Initial distribution of patients across EDSS stages. Taken from the trial. And from the MS registry. Transferable to other settings? And suitable for the actual indication? b) Transition probabilities between 19 different states (9 EDSS stages * 2 (on or off treatment) + death) in the different arms of the model. ---Tysabri arm: Calculated from the EDSS changes during the clinical trial ("on" treatment) or from the epidemiologic study on natural history ("off" treatment). Effects on EDSS in the trial, measured up to 2 years. ---Placebo arm: 2 first years: From trial. Then: from natural history Thus different sources, problems with indirect comparisons d) Length of treatment (assumed: until a patient reaches EDSS 7) e) Length of treatment effect (assumed: Full trial effect also after 2 years (trial duration). No effect after treatment discontinuation) 2. Effects on relapses and thus utility: Depending on: Proportion of patients experiencing a relapse at a given EDSS level. Taken from the clinical trial - for patients on Tysabri or on placebo. Measured after one year in the trial. But what are the relapse rates in the DMD control group. Taken from trials with DMDs? ---Tysabri arm: RR vs placebo based on the trial ---Placebo: Placebo arm in the trial. General: Problem with subgroup analysis from the original trial. See under Patients above.
	Are all effects valued in a valid way?	Yes/no c) The relation between the states and the utility score: From Survey (see above). But Kobelt2006 does not show the results on utility.

		Shown in another publication? Are the Swedish scores used - or the European? Potentially bias. b) The relation between a relapse and change in utility score. From Survey (see above). But Kobelt2006 does not show the results on utility. Shown in another publication? Are the Swedish scores used - or the European? Potentially bias.
Costs	Are all costs identified and included?	Yes
"	Are all costs measured in a valid way?	Yes/no. Ideally resource use should be measured alongside the clinical trial. Bottom up mail based cross sectional study (relating costs to different EDDS) states in Sweden, not Norway. Problems with survey response rate (not provided?!), recall, separating MS related resource use from other resource use (especially for informal care). Costs also related to relapses?
"	Are all costs valued in a valid way?	Yes/no. Norwegian unit costs have been used, but the method, sources and data are not reported.
Time dimension	Is the time dimension relevant? (both long enough and the same for costs & effects)	Yes
"	Are future costs discounted properly?	Yes
Uncertainty	Is the uncertainty around parameters evaluated properly in sensitivity analyses?	Yes. However PSA assumptions not shown in enough detail
Errors	Are there any obvious errors in the model/analysis?	No? Hard to check properly without access to the model.
Quality on the reporting		
R1	Is enough information about the costs reported? (source, price, amount)	Not all shown. See above.
R2	Are incremental costs and effects presented separately?	Yes
R3	Are enough details about the model/method presented? (reproducibility)	No, not to reproduce. However, presentation is quite pedagogic
R4	Have the authors in a satisfactory way accounted for the uncertainty in the uncertain parameter estimates?	Yes? Informal care cost variation should have been studied
R5	Is the answer to the objective presented?	Yes.
R6	Are the conclusions in accordance with the analysis?	No, the uncertainty - especially related to the effect assumptions, should be stressed more in the conclusion
R7	Is the conclusion followed by appropriate warnings?	No, see above

Describing questions (relevance for transferability)		Study: Evaluation Report for NICE (UK - England & Wales) Evidence Review Group(ERG) Report by PenTAG
P	What population is analysed?	UK, pts with highly active relapsing remitting MS (HARR-MS). 2 indicated subgroups evaluated: Group 1: Rapidly Evolving Severe (RES group: ≥ 2 relapses per year) Group 2: Sub Optimal Therapy (SOT group: continued active disease despite treatment with beta-interferon)
I	What intervention is analysed?	NAT (Licensed dose: 300mg every 4 wks, i.e. 13 treatments in 1 year). NAT Approved for use as a monotherapy
C	What comparator is used?	PLA (based on trials) Direct comparisons NAT vs BSC (PLA); BI vs PLA, GA vs PLA
O	What outcome is used?	Economic: QALYs NB. Primary clinical endpoints/outcomes were disability progression -i.e. an increase in the EDSS score sustained for 12 wks at 2 yrs and also the annual relapse rate
S	What kind of economic evaluation is it? (e.g. CEA, CUA)	CUA
B1	What method was used? (e.g. model, RCT etc.)	Model (Markov) based evaluation -mounted in MS Excel * 21 health states based on EDSS state descriptions: 10 for RRMS, 10 SPMS, 1 terminal for death. 10 states (grouping) are used for the range of MS disability (although EDSS comprises 20). Impact on results using 10 not 20? No moves other than across a full 1.0 point shift in the EDSS scale.
B2	How long time analysed?	Base case: 20 yrs (based on trial effectiveness over 2 yrs). Annual cycles Mean cohort age 36. Initial distribution of cohort across EDSS states from PLA arm of AFFIRM trial (and other sources): all with RRMS EDSS 0 to 6
B3 B4	What is the discount rate? What currency is used?	A discount rate of 3.5% applied to both future costs and health effects. £ GBP
B5	Which year are the costs from?	Not clearly stated, 2005
B6	CUA: How is QALYs measured? (e.g. standard gamble, time trade off)	Health state utilities based on EQ-5D data and assigned to each EDSS state (UK MS Survey). NB. Method is consistent with health state valuation in NICE ref. case but may not be completely adequate for capturing all relevant QOL domains in MS patients. Response rate 16% - low from a total sample of 2048. Issue of generalisability of data from the survey to the broader MS treated population and specifically to the CEA for the RES group and SOT subgroups. Concerns from the ERG of using this data may introduce potential for (self-) selection bias.
Validity (internal and external)		
Perspective	Is the perspective relevant? (e.g. societal perspective)	Yes. Different viewpoints are offered (NHS, Personal Social Services (PSS?) societal, government)
Effects	Are all effects (positive and negative) included?	Yes, appear to be a comprehensive coverage of relevant effects, including adverse events associated with treatment. (e.g. NAT is associated with PML which can lead to severe disability or death, also treatment costs associated with hypersensitivity, urticaria, anaphylactic reaction are included)
"	Are all effects measured in a valid way?	Yes, in general. Though noted, the effectiveness data from the RES subgroup is also applied to the SOT group (age adjusted). EDSS to capture disability with MS appear to be appropriate. Source of disability progression (i.e. EDSS health state transitions from the AFFIRM trial - for RRMS RDSS states 0-6 only? -small population, 2yr time frame. NB. Primary trial outcome of the cumulative probability of progression of disability sustained for 24 weeks at 2yrs. supplemental analysis using large observational London-Ontario (Canadian population, 25 yrs data collected) QALY weights based on UK MS survey (cross-sectional) postal survey. Mean age 51 yrs with disease severity concentrated in people with moderately severe MS (EDSS 4-6.5) Intervention group (NAT): estimates of treatment effectiveness for disability progression and relapse from AFFIRM trial (control arm/no-active treatment PLA group). Additionally, disability progression data from Canadian (London-Ontario) large observational dataset of people with untreated MS. Comparator active treatment - estimates of treatment effectiveness for disability progression and relapse rate of BI and GA based on meta-analysis of trials (Cochrane SR?) comparing these 2 active comparators with PLA Utilities not measured in RCTs. Lack of good (direct) utility data in indicated population? Impact on carer utility valued in the base case may be inappropriate?
"	Are all effects valued in a valid way?	In CUA: Direct comparisons made for NAT vs. BSC (PLA); BI vs. PLA; GA vs. PLA.

		<p>Indirect comparisons for NAT vs. active treatments (with BI, GA) - e.g. table 9 p 57?</p> <p>NB. ERG noted requirement of greater transparency on the interpretation of clinical efficacy results and translation to estimates on treatment effectiveness used in the CEA</p> <p>Baseline disability progression (BSC/PLA) between EDSS health states are modified through the use of RR or hazard ratios of treatment compared to PLA. ERG undertook a separate analysis and reported that the manufacturer model predicted a different rate of disability progression (greater) to AFFIRM!</p> <p>The manufacturer model also predicts a greater treatment effect than in AFFIRM trial (i.e. on primary endpoint of cumulative probability of sustained progression of disability at 2ys). RRR for NAT in each model year is also greater than reported for this endpoint by AFFIRM trial</p> <p>Disability progression from AFFIRM (NAT) and other studies (BI, GA) is modified and extrapolated beyond RCT time horizons (2 yrs?). The model applies a constant treatment effect (RR/HR) in each year of the model when patients are on active treatment. That is, a constant RRR over a 20-year time horizon is applied!!</p>
Costs	Are all costs identified and included?	Yes, appropriate for perspective(s) adopted
"	Are all costs measured in a valid way?	<p>In general, Yes? Appropriate for the perspective adopted. EDSS health state costs reported (e.g. Appendix 7).</p> <p>In most cases separate reporting of resource use and unit cost assumptions applied in the model enabling an assessment of transferability beyond UK?</p> <p>Treatment (drug and admin); health state (EDSS) costs - longer-term costs annual costs by disease and patient characteristics and perspective (3 types evaluated).</p> <p>On resource use, the EDR group had concerns on using data from the UK MS Survey - potentially being unrepresentative for MS patients in general and specifically for the indicated population. Also, on the approach of using 1 or 3 month resource use data and extrapolating to 1 year may not provide a reliable estimate of actual resource use in practice. Much of the data on resource use and unit costs are not published? Basis of cost estimates from Tappenden (data derived from MS Trust) not available as is the perspective unknown.</p> <p>Some issue on assumptions on adverse events associated with investigation of patients suspected of PML. Three other treatment costs associated with adverse events</p>
"	Are all costs valued in a valid way?	Resource use (quantities) based on UK MS survey
Time dimension	Is the time dimension relevant? (both long enough and the same for costs & effects)	Yes, 20-year time horizon adequate. Also a similar time-frame to previous models developed to evaluate MS treatments.
"	Are future costs discounted properly?	Yes
Uncertainty	Is the uncertainty around parameters evaluated properly in sensitivity analyses?	<p>Yes, apparently.</p> <p>Model structure (?) and parameter uncertainty assumptions evaluated: Simple (one-way and multi-way) scenario and probabilistic.</p> <p>But, limited details in ERG report.</p> <p>One-way S-A performed on wide range of model parameters: Those having greatest impact on ICERs include: time horizon over which C-E is estimated; annual disability progression rates. Also assumptions on the effectiveness of NAT (e.g. over 12-weeks rather than over 2 yrs, lower/higher progression rates), analytical perspective (societal, government: both scenarios yield lower/better ICER than the base case), baseline characteristics (population, e.g. older mean age). Other parameters tested in S/A include: higher utility estimates for EDSS health states, higher/lower resource use and drug costs for active treatment with beta-interferon, lower resource use and drug costs for GA. Health state utilities associated with each EDSS health state is by far the most influential in QALY calculations in the model and hence CE estimates.</p> <p>Multi-way S-A on application of effectiveness data from the RES group (adjusted for age) to the SOT subgroup, that using RES disability progression rates and efficacy (over 2 yrs), yielded a cost per QALY of £32K for NAT vs. BI, £35.3K for NAT vs GA, and £44.6 K for NAT vs non-active treatment/BSC</p> <p>PSA: RES subgroup: Assuming a willingness to pay of £30,000 per QALY, the probability NAT would be cost-effective compared to BI was 0.42 and 0.32 compared to treatment with GA.</p> <p>SOT subgroup: values were 0.18 and 0.15 for BI and GA respectively.</p>
Errors	Are there any obvious errors in the model/analysis?	Difficult to assess - though ERG identified some miscalculations in the original spreadsheet model (p56)
Quality on the reporting		
R1	Is enough information about the costs reported? (source, price, amount)	Mostly, but not all cases on resource use (quantities) and separate cost items - at least not made available to a reader of the ERG Report
R2	Are incremental costs and	As reported in ERG report:

	effects presented separately?	Base case Yes. S-A (one-way only ICERs are tabulated)
R3	Are enough details about the model/method presented? (reproducibility)	Assessed only from the ERG report, probably not, especially on data inputs e.g. model transition probabilities (EDSS states) etc.
R4	Have the authors in a satisfactory way accounted for the uncertainty in the uncertain parameter estimates?	Yes, appears so
R5	Is the answer to the objective presented?	Yes
R6	Are the conclusions in accordance with the analysis?	Yes
R7	Is the conclusion followed by appropriate warnings?	Yes, ERG report identifies a number of concerns regarding the analytical methods, (substantial?) uncertainty in model assumptions, in the results reported together with knowledge gaps in key assumptions on effects/costs are highlighted.

* General: model structure:

- Disease progression is modelled as movement to more severe (functional) disability states following a relapse. Disease regression is modelled as movement to less severe (functional) disability states associated with a period of disease remission, recovery from relapse. Incomplete or no recovery from relapses generally means the disease moves into a progressive phase, and the symptoms continue to get worse (i.e. diagnosis of secondary progressive MS). Withdrawals/ dropouts. Estimates of treatment dropouts from RCTs (including AFFIRM for NAT treatment): 6.4% per year/ 5.5% from BI, GA treatment applied for first 10 years only. Patients progressing to SPMS also classed as dropouts/ no longer treated. Treatment is withdrawn from all with EDSS > 6

Other issues:

- Uncertainty in the use of the London-Ontario dataset to predict disability progression in a large part of the model: RRMS state 7-9, RRMS to SPMS, SPMS health states) - may not reflect the indicated patient group?
- Model allows transition backwards to improved EDSS states: There are concerns from the ERG that these transition rates may be too high, or even not realistic at all!. Would like to see a scenario where such kinds of improvements are removed in the RRMS health states 0-6 - which given what is currently know on MS natural history.
- The disability progression element of the model accounts for the vast majority of the treatment impact and hence CE estimates. Relapse rate has small impact on CE.
- Is it not an issue of poor consistency when there are differences in the modeled disability progression and the treatment effect reported in the AFFIRM trial?
- NB. Risk sharing scheme set up in the UK by the DoH allowing continued use of BI and GA with the financial risk being shared between the NHS and the participating companies. Such a scheme not present in Norway?
- Treatment with BI was considered by NICE committee to be the most appropriate treatment comparator (current standard practice) for the RES group? May not be similar in Norway?

VEDLEGG 3. LITTERATURSØK

Tysabri/Natalizumab helseøkonomi Søkestrategi

Alle søk utført 17.08.2007.

39 referanser totalt, 33 referanser etter dublettkontroll.

Medline (Ovid) 1950 to August Week 2 2007

Antall referanser: 2

1. natalizumab.mp.
2. tysabri.mp.
3. 1 or 2
4. exp "Costs and Cost Analysis"/
5. Economics, Pharmaceutical/
6. Cost-Benefit Analysis/
7. Quality-Adjusted Life Years/
8. markov chains/
9. pharmacoeconomic\$.tw.
10. cost-effective\$.tw.
11. costeffective\$.tw.
12. cost-benefit\$.tw.
13. Costbenefit\$.tw.
14. cost-utility.tw.
15. costutility.tw.
16. (health economic\$ adj3 analy\$).tw.
17. QALY\$.tw.
18. (quality-adjusted life-year\$ or quality-adjusted lifeyear\$).tw.
19. (cost\$ per life year\$ or cost\$ per lifeyear\$).tw.
20. markov.tw. or markov's.tw.
21. or/4-20
22. 3 and 21

Embase (Ovid) 1980 to 2007 Week 33

Antall referanser: 29

1. Natalizumab/
2. natalizumab.tw.
3. tysabri.mp.
4. or/1-3
5. "cost benefit analysis"/
6. "cost effectiveness analysis"/
7. "cost utility analysis"/
8. pharmacoeconomics/
9. Quality Adjusted Life Year/
10. pharmacoeconomic\$.tw.
11. cost-effective\$.tw.
12. costeffective\$.tw.
13. cost-benefit\$.tw.
14. costbenefit\$.tw.
15. cost-utility.tw.
16. costutility.tw.
17. (health economic\$ adj3 analy\$).tw.
18. QALY\$.tw.
19. (quality-adjusted life-year\$ or quality-adjusted lifeyear\$).tw.
20. (cost\$ per life year\$ or cost\$ per lifeyear\$).tw.
21. markov.tw. or markov's.tw.
22. or/5-21
23. 4 and 22

Health Economic Evaluations Database (OHE HEED)

Antall referanser: 0

1. All data: natalizumab or tysabri

Cochrane Library 2007 Issue 3

Antall referanser:

- Health Technology Assessment Database: 3

- NHS Economic Evaluation Database (NHS EED): 0

1. Search all text: natalizumab or tysabri

CRD databases

Antall referanser:

- Health Technology Assessment Database: 3

- NHS Economic Evaluation Database (NHS EED): 0

1. natalizumab or tysabri

Science Citation Index Expanded (Web of Science) 1975-present

Antall referanser: 2

1. TS=(natalizumab or tysabri)
2. TS=(pharmacoeconomic*)
3. TS=(cost-effective* or "cost effective*" or costeffective*)
4. TS=(cost-benefit* or "cost benefit*" or costbenefit*)
5. TS=(cost-utility or "cost utility" or costutility)
6. TS=("health economic analys*")
7. TS=(markov or markov's)
8. TS=("cost* per life year*")
9. TS=("cost* per lifeyear*")
10. TS=("quality adjusted life year*")
11. TS=("quality adjusted lifeyear*")
12. TS=(QALY or QALYs)
13. #12 OR #11 OR #10 OR #9 OR #8 OR #7 OR #6 OR #5 OR #4 OR #3 OR #2
14. #13 AND #1

VEDLEGG 4. LEGEMIDDELKOSTNADER

Legemiddelkostnadene i en behandling er lik:

$$\text{legemiddelkostnaden per kur} * \text{antall kurer som inngår i behandlingen}$$

Legemiddelkostnaden per kur uttrykker vi som:

$$\text{legemiddelkostnaden per enhet} * \text{antall enheter per kur}$$

Tabellene 1-3 under viser våre anslag på bruk av legemidler (i mg) per kur og kostnader per kur. Anslagene på ressursbruk er basert på dosering i legemidlenes godkjente produktomtaler og fra MS kompetansesenteret ved Haukeland.

TYSABRI: 300 mg administreres ved intravenøs infusjon én gang hver 4. uke.

Rebif: Anbefalt dose av Rebif er 44 mikrogram subkutant tre ganger i uken. Rebif 22 mikrogram, også gitt subkutant tre ganger i uken, anbefales til pasienter som etter behandlerende spesialists bedømmning ikke tolererer høyere dose. Behandlingen skal institueres av lege med erfaring i behandling av sykdommen.

Avonex: Voksne: Den anbefalte dosen av Avonex til behandling av attackpreget MS er 30 mikrogram (0,5 ml oppløsning) administrert ved intramuskulær injeksjon (IM) én gang per uke. Det er ikke vist noen ytterligere klinisk effekt ved administrering av en høyere dose (60 mikrogram) én gang per uke. Behandling med Betaferon skal initieres av lege med erfaring fra behandling av MS.

Betaferon: Voksne: Anbefalt dose av Betaferon er 250 mikrogram (8,0 millioner IE) i 1 ml av den ferdig tilberedte oppløsningen, og skal gis som subkutan injeksjon annenhver dag.

Copaxone : Anbefalt dosering hos voksne er 20 mg glatirameracetat (ett hetteglass Copaxone) oppløst i 1 ml vann til injeksjonsvæsker, gitt som subkutan injeksjon en gang daglig

Tabell 1 Natalizumab – delen		
Legemiddel (merke/ formulering)	Ressursbruk per kur	Kostnad per 4 uke (kr)
Natalizumab	300 mg TYSABRI 300 mg administreres ved intravenøs infusjon én gang hver 4. uke.	13 140,29 AIP /17 281 (AUP) (pris for 1 hetteglass á 15 ml = 15 ml * 20mg/ml = 300mg)
SUM (AUP)		17 281

Tabell 2. Beta-interferon		
Legemiddel (merke/ formulering)	Ressursbruk per kur	Kostnad per 4 uke (kr)
Avonex (Interferon beta 1a)	30 mcg(0,5 ml) (30 mcg 1 gang per uke)	7 128,22 AIP /9 390,20 (AUP) (pris for 4 x 0,5 ml) Ukes dose = 2 347,55 4 uke = 9 390,20
Rebif ((Interferon beta 1a)	44 mcg (0,5 ml) (44 mcg 3 ganger per uke)	8 631,05 AIP /11 362,60 (AUP) (pris for 12 x 0,5 ml) Ukes dose = 2 840,65 4 uke = 11 362,60
Betaferon (Interferon-beta 1b)	250 mikrogram (8,0 millioner IE) i 1 ml annen hver dag	7147,75 AIP/ 9415,80 (AUP) (pris for 15 sett) 4 uke = 8812,22
SUM Snitt (AUP)		9855,00

Tabell 3. Glatirameracetat		
Legemiddel (merke/ formulering)	Ressursbruk per kur	Kostnad per 4 uke (kr)
Copaxone (Glatirameracetat)	20 mg/ml (1 ml) (20 mg 1 gang daglig)	6 617,93 AIP /8 720,40 (AUP) (pris for 28 x 1 ml) 4 uke = 8 720,40
SUM (AUP)		8 720,40

VEDLEGG 5. COMPARISON OF THE COST-EFFECTIVENESS ANALYSIS OF NATALIZUMAB IN MS PATIENTS

Table 1. Comparison of the cost-effectiveness analyses of natalizumab in MS patients

Study, Country, Model type	Perspective(s) presented	Key base case assumptions				ICERS					
		Target population	Clinical Efficacy		Discontinuation	Years	Discount rate	Incremental Utilities	Cost per QALY gained, Societal	Cost per QALY gained, Health Care Perspective + Informal Care	Cost per QALY gained, Health Care Perspective
Svendsen 2007, Norway State-transition Markov ¹¹	Societal, "Direct cost" perspective presented including cost for care	Patients with RRMS and an EDSS below 5.0 at start of treatment, 40-year-old females, disease 10 years	Total AFFIRM trial population, EDSS aggregated in 9 disease states, and attack rate	Utility values per EDSS state derived from Norwegian survey in Hordaland (VAS scale), Average value on utility loss per attack based on survey	Discontinuation not included in base case	20 years, yearly cycles	3 %	1,17 (natalizumab vs DMDs)	Dominant	NOK 432 060 ¹²	Not reported
								2,53 (natalizumab vs Placebo)	Dominant	NOK 121 692	Not reported
Berg 2007, Norway, State-transition Markov, 19 states, on treatment and off treatment,	Societal, Healthcare sector also presented	Patients with RRMS, subgroup 34,5-years-old females, disease 6,5 years, 2,4 relapses preceding start	Subgroup from AFFIRM trial, EDSS aggregated in 9 steps, and attack rate based on RR from trial, Natural history data from Ontario Canada beyond 2-year trial data for untreated	Utility values per EDSS state derived from Swedish survey (VAS scale), Average value on utility loss per attack based on survey.	First 2 years from trial, 5 % per quarter beyond trial data for natalizumab	20 years, 1 cycle = 3 months	3 %	1,397 (natalizumab vs placebo)	Dominant	Dominant	Dominant

¹¹ Transition probabilities obtained from EHE, Berg 2006, 2007

¹² Direct cost include cost for care

death Subgroup											
Berg 2007, Norway Total RRMS population		Patients with RRMS and an EDSS below 5.0 at start of treatment	Total AFFIRM trial population shown, aggregated in 9 steps, and attack rate based on RR from trial, DMD data based on Stockholm cohort, Natural history data from Ontario Canada beyond 2-year trial			20 years, 1 cycle = 3 months		0,339 (natalizumab vs DMDs) 1,046 (natalizumab vs placebo)	NOK 390 043 Dominant	NOK 745 595 Dominant	NOK 993 036 NOK 174 461
Berg 2006, Sweden, State-transition Markov, 19 states, on treatment and off treatment, death	Societal, Healthcare sector also presented	Patients with RRMS, 36-years-old females, disease 7,5 years, 1,5 relapses preceding start	Total AFFIRM trial population shown, aggregated in 9 steps, and attack rate based on RR from trial, DMD data based on Stockholm cohort, Natural history data from Ontario Canada beyond 2-year trial	Utility values per EDSS state derived from Swedish survey (VAS scale), Average value on utility loss per attack based on	First 2 years from trial, 5 % per quarter beyond trial data for natalizumab	20 years, 1 cycle = 3 months	3 %	0,341 (natalizumab vs DMDs) 1,054 (natalizumab vs Placebo)	Dominant Dominant	SEK 219 232 SEK 66 355	SEK 352 857 SEK 196 873