

SNF-rapport nr. 09/07

Økonomisk analyse av behandling av MS-pasienter med Tysabri® i Norge

av

Bjørn Svendsen¹
Jan Harald Aarseth²
Harald Nyland²
Kjell-Morten Myhr²

SNF-prosjekt nr. 7092
Helseøkonomi - Bedriftsøkonomiske studier

Prosjektet er finansiert av Helseøkonomi Bergen (HEB) og
Nasjonalt kompetansesenter for multippel sklerose



¹ Institutt for foretaksøkonomi, Norges Handelshøyskole, Bergen, Norge

² Nasjonalt kompetansesenter for MS, Nevrologisk avdeling, Haukeland Universitetssykehus, Bergen, Norge

SAMFUNNS- OG NÆRINGSLIVSFORSKNING AS
BERGEN, MAI 2007

© Dette eksemplar er fremstilt etter avtale med KOPINOR, Stenergate 1, 0050 Oslo. Ytterligere eksemplarfremstilling uten avtale og i strid med åndsverkloven er straffbart og kan medføre erstatningsansvar.

ISBN 978-82-491-0516-8 Trykt versjon
ISBN 978-82-491-0517-5 Elektronisk versjon
ISSN 0803-4036

Forord

De siste 10-15 årene er flere medisiner som antas å ha en positiv effekt på sykdomsforløpet ved MS ved reduksjon i antallet akutte forverringer (attakker) og forsinke utviklingen av varige funksjonsnedsettelse blitt utviklet. Medisinene betegnes som sykdomsmodifiserende medisiner eller DMDs (disease modifying drugs). To klasser (interferon-beta; IFNB og glatirameracetat; GA) med fire medikamenter, Avonex, Betaferon, Rebif (IFNB) og Copaxone (GA) har i flere år vært benyttet i MS-behandlingen i Norge med godkjent refusjon over blå-resept ordningen. En aktuell problemstilling er nå om en femte medisin, Tysabri®, skal godkjennes for refusjon. Nasjonalt kompetansesenter for multippel sklerose ved Haukeland Universitetssykehus har i samarbeid med Samfunns- og næringslivsforskning AS (SNF) utført analyser av økonomien i behandling av personer med multippel sklerose med Tysabri®. Prosjektet er finansiert av Helseøkonomi Bergen og Nasjonalt kompetansesenter for multippel sklerose.

Sammendrag

De siste 10-15 årene er flere medisiner som antas å ha en positiv effekt på sykdomsforløpet ved MS ved reduksjon i antallet akutte forverringer (attakker) og forsinke utviklingen av varige funksjonsnedsettelse blitt utviklet. Medisinene betegnes som sykdomsmodifiserende medisiner eller DMDs (disease modifying drugs). To klasser (interferon-beta; IFNB og glatirameracetat; GA) med fire medikamenter, Avonex, Betaferon, Rebif (IFNB) og Copaxone (GA) har i flere år vært benyttet i MS-behandlingen i Norge med godkjent refusjon over blå-resept ordningen. En aktuell problemstilling er nå om en femte medisin, Tysabri®, skal godkjennes for refusjon. Nasjonalt kompetansesenter for multippel sklerose ved Haukeland Universitetssykehus har i samarbeid med Samfunns- og næringslivsforskning AS (SNF) utført analyser av økonomien i behandling av personer med multippel sklerose med Tysabri® og hovedkonklusjonen er at behandling med Tysabri® mest sannsynlig vil gi lavere kostnader for samfunnet og økte helsegevinster for pasientene. Analysene er utført ved hjelp av en modell som er utviklet av kompetansesenteret og SNF. En basiskjøring av modellen indikerer at over en 20-årsperiode der pasientene behandles med Tysabri® i hele perioden vil den totale kostnaden for samfunnet inklusive behandlings-kostnaden, bli redusert med 11,5 % eller NOK 913 110 per pasient i forhold til en situasjon der pasientene ikke ville blitt behandlet med DMDs overhodet. I forhold til en situasjon hvor pasientene ville blitt behandlet med dagens DMDs ville kostnadsreduksjonen blitt på 0,4 % eller NOK 29 610. Mye av inputinformasjonen som er benyttet for analysen er imidlertid usikker og kostnadsdifferansene beskjedne. Moderate endringer i informasjonen vil kunne føre til analyseresultater som tilsier at kostnadene for samfunnet vil øke. Imidlertid, selv i disse tilfellene synes kostnadsøkningene i de aller fleste tilfellene å ville være så beskjedne at kostnaden per vunnet kvalitetsjustert leveår vil ligge godt under NOK 500 000 som er det beløpet det har vært vanlig å anta at helsemyndighetene i land vi gjerne liker og sammenlikne oss med vil være villig til å betale for slike helsegevinster

En viss usikkerhet er knyttet overgangssannsynlighetene som er benyttet for å beskrive sykdomsprogresjon under ulike behandlingsregimer. Disse er beregnet på basis av ulike datakilder og dette kan redusere sammenliknbarheten informasjonen. I tillegg er grunnlagsinformasjonen som sannsynlighetene er beregnet ut i fra begrenset. Etter hvert som tilgangen på informasjon om overgangssannsynligheter øker, vil også utsagnskraften til resultatene av studier som den foreliggende øke.

Innholdsfortegnelse

1.	Innledning	1
2.	Modellen	2
3.	Basiskjøring	4
	3.1. Inputinformasjon	4
	3.1.1. Overgangssannsynligheter	4
	3.1.2. Kostnader	5
	3.1.3. Livskvalitet	8
	3.1.4. Attakkehyppighet og ekstrakostnader ved attakker og bivirkninger ved behandling	9
	3.1.5. Diskontering og utgangspopulasjon	10
	3.2. Resultater	10
4.	Sensitivitetsanalyser	12
5.	Kommentarer til sensitivitetsanalysene	15
	5.1. Diskontering	15
	5.2. Kostnader	15
	5.2.1. Behandlingskostnad Tysabri®	15
	5.2.2. Kostnad per pasient og ”EDSS-trinn”	16
	5.2.3. Kostnad ved angrep	16
	5.3. Analyse og behandlingsperioder	17
	5.3.1. Analyse-/behandlingsperioder	17
	5.3.2. Behandlingsavbrudd	18
	5.4. Sammenlikningsgrunnlag for ingen behandling med DMDs	18
	5.5. Kliniske effekter	19
	5.5.1. Sannsynlighet for angrep ved behandling med Tysabri®	19
	5.5.2. Overgangssannsynligheter	19
	5.5.3. Mortalitet	20
	5.5.4. Tap av livskvalitet pga. bivirkninger	20
6.	Konklusjon	23

1. Innledning

De siste 10-15 årene er flere medisiner som antas å ha en positiv effekt på sykdomsforløpet ved MS ved reduksjon av antallet akutte forverringer (attakker)¹ og forsinke utviklingen av varige funksjonsnedsettelse blitt utviklet. Medisinene betegnes som sykdomsmodifiserende medisiner eller DMDs (disease modifying drugs). To klasser (interferon-beta; IFNB og glatirameracetat; GA) med fire medikamenter, Avonex®, Betaferon®, Rebif® (IFNB) og Copaxone® (GA) har i ca. ti år vært benyttet i MS-behandlingen i Norge med godkjent refusjon via blå-resept ordningen (særskilt søknad på § 10.a)/NAV. En aktuell problemstilling er nå om en femte medisin, natalizumab (Tysabri®), skal godkjennes for refusjon. Tysabri® har en høyere medikament kostnad enn de øvrige sykdomsmodifiserende medisinene, i det følgende benevnt ”dagens DMDs”, og det har derfor vært indikert at økonomiske vurderinger vil kunne bli tillagt vekt. Nasjonalt kompetansesenter for multipel sklerose ved Haukeland Universitetssykehus har i samarbeid med Samfunns- og næringslivsforskning AS (SNF) utført analyser av økonomien i behandling av personer med MS med Tysabri®. Hovedvekten er lagt på analyse av økonomien i behandling med Tysabri® alternativt til dagens DMDs og hovedkonklusjonen er at behandling med Tysabri® mest sannsynlig vil gi både lavere kostnader for samfunnet og økte helsegevinster for pasientene. Noe av inputinformasjonen som er benyttet for analysen er imidlertid usikker og kostnadsdifferansene beskjedne. Moderate endringer i informasjonen vil kunne føre til analyseresultater som tilsier at kostnadene for samfunnet vil øke. Dette gjelder blant annet informasjon om diskonteringsseter, MS-forårsakede sykdomskostnader og behandlingseffekter. Imidlertid, selv i disse tilfellene synes kostnadsøkningene i de aller fleste tilfellene å ville være så beskjedne at kostnaden per vunnet kvalitetsjustert leveår (QALY) vil ligge godt under NOK 500 000 som er det beløpet det har vært vanlig å anta at helsemyndighetene i land vi gjerne liker og sammenlikne oss med vil være villig til å betale for slike helsegevinster.

Analysene er utført ved hjelp av en modell som er utviklet av kompetansesenteret og SNF. I kapittel 2 beskrives hovedtrekkene i modellen. I kapittel 3 omtales en basiskjøring av modellen, først valgene av inputinformasjon og dernest resultatene. I kapitlene 4 og 5 belyses betydningen av valgene gjennom sensitivitetsanalyser og kommentarer.

¹ De fysiske effektene av MS for pasientene manifesterer seg på to måter. Tildels gjennom en gradvis forverring av sykdommen på lang sikt, og tildels gjennom mer akutte, forbigående forverringer underveis. Disse siste benevnes som attakker på norsk, ”relapses” (engelsk) eller ”schub”(tysk).

2. Modellen

Modellen som er benyttet er en modell som er utviklet av kompetansesenteret og SNF for analyser av økonomien i behandling av multippel sklerose med sykdomsmodifiserende medisiner generelt. Modellen fremstiller en Markov-prosess og beregningene skjer i tre faser. I den første beskrives sykdomsforløp ved alternative behandlings-/ikke-behandlingsregimer. I den andre beregnes kostnadene ved forløpene. I den siste evalueres helseøkonomien i behandlingene. Modellen er prinsippet bygget opp rundt en matrise der linjene reflekterer pasienters sykdomsstatus målt ved pasientenes EDSS-trinn ¹ og kolonnene år i en analyseperiode som kan velges fritt. Den komplette EDSS-skalaen går fra 0 (ingen symptomer eller tegn fra MS sykdommen) til 10 (død p.g.a. MS sykdommen) og er delt inn i følgende trinn; 0; 1,0; 1,5 og deretter trinn på 0.5 EDSS opp til EDSS 10, i alt 20 trinn. For den foreliggende analysen er disse aggregert til 9 trinn for at resultatene skal være maksimalt sammenliknbare med resultater av en studie av økonomien i å behandle MS-pasienter med Tysabri®² i Sverige. Denne studien er utført av European Health Economics på oppdrag av Biogen som produserer Tysabri®. Vi har likevel vurdert det som hensiktsmessig å sammenlikne våre resultater med resultatene fra denne studien fordi det per i dag ikke finnes noen **publiserte** studier av økonomien i behandling av MS med Tysabri®, og fordi Sverige har vært et foregangsland når det gjelder helseøkonomiske studier av MS og MS-behandling. Sammenhengen mellom de 20 trinnene i den komplette EDSS-skalaen og de 9 trinnene som er benyttet i den foreliggende analysen er vist i tabell 1.

¹ EDSS-skalen (Expanded Disability Status Scale) er den vanligste måten å angi MS-pasienters sykdomsstatus på.

² Berg, J. Lindgren, P. Kobelt, G.: "Health Economic Model for Tysabri® - Methods and results for Sweden", European Health Economics, 2006-05-31

Tabell 1. Sammenhengen mellom alle EDSS-trinn og trinn benyttet i analysen

Komplett EDSS-skala	Trinn benyttet for foreliggende analyse
0,0; 1,0; 1,5	1
2,0; 2,5	2
3,0; 3,5	3
4,0; 4,5	4
5,0; 5,5	5
6,0	6
6,5	7
7,0; 7,5	8
8,0; 8,5 9,0; 9,5 10,0	9

For at modellen i fase 1 av beregningene skal kunne tallfeste sykdomsforløp på en måte som vil være egnet for evalueringene av økonomien i de behandlingsregimene som ønskes vurdert trengs informasjon i form av overgangssannsynligheter ("transition probabilities") som skal angi sannsynligheten for at MS-pasienter skal forbli på samme EDSS-trinn eller bevege seg ett eller flere trinn opp eller ned i løpet av et år under ulike behandlingsregimer. Disse benyttes i modellen til å beregne hvor mange av pasientene i en fritt valgt startpopulasjon som mest sannsynlig vil befinne seg på hvert av trinnene, hvert år i analyseperioden. Deretter multipliseres, i fase 2, antallet pasienter på trinnene hvert år med kostnaden per pasient og de kostnadstallene som fremkommer summeres til den direkte økonomiske kostnaden, den totale økonomiske kostnaden og den totale kostnaden for samfunnet ¹ som sykdommen til pasientene må antas å ville forårsake for hele analyseperioden under ett. Differansen mellom

¹ I notatet er kostnadene klassifisert som Direkte økonomiske, Totale økonomiske og Totale kostnader for samfunnet. Direkte økonomiske kostnader er definert som betalbare kostnader i forbindelse med diagnostisering, behandling og pleie av MS-pasienter inklusive kostnader til hjelpemidler etc. I tillegg er også kostnader knyttet til pårørende og venners bruk av tid til å hjelpe og støtte pasientene regnet som betalbare i den grad tiden ellers ville blitt brukt til å utføre lønnet arbeid. Totale *økonomiske* kostnader er definert som de direkte økonomiske kostnadene med tillegg av tapt verdiskaping på grunn av *pasientenes* reduserte evne eller muligheter til å utføre lønnet arbeid, og totale kostnader *for samfunnet* er definert som de totale økonomiske kostnadene pluss kostnaden ved reduksjoner i livskvalitet på grunn av sykdommen.

de kostnadene som vil forårsakes av pasientenes sykdom under ulike behandlingsregimer reflekterer mer-/mindrekostnader ved behandlingene. I fase 3 sammenholdes disse kostnadsdifferansene med oppnådde helsegevinster i form av vunnete QALYs ved behandlingene. For dette trengs også informasjon om pasienters livskvalitet på de ulike EDSS-trinnene, og informasjon om livskvalitet ved angrep og ved eventuelle bivirkninger på grunn av behandlingen. Både økonomiske størrelser og helsegevinster kan diskonteres med fritt valgte diskonteringssatser i modellen.

3. Basiskjøring

3.1. Inputinformasjon

Som påpekt er det vurdert som hensiktsmessig å kunne sammenlikne resultatene av den foreliggende studien med resultatene av en tilsvarende studie for Sverige. For at sammenlikningene skal bli maksimalt informative er det i alle tilfeller hvor valgene av inputinformasjon for basiskjøringen av modellen som er beskrevet over vil måtte bli skjønnsmessige, som for eksempel valgene av analyse- og behandlingsperioder, gjort samme valg som for den svenske studiens "base case" som danner utgangspunkt for deres analyser. For den øvrige inputinformasjon er likheter/ulikheter presisert.

3.1.1. Overgangssannsynligheter

Informasjon om overgangssannsynligheter kan i noen grad hentes direkte fra enkelte kliniske studier av MS og MS-behandling eller alternativt mer indirekte fra studier av sykdomsforløp og behandlingsstudier med grovere effektmål. Informasjon direkte fra kliniske studier vil være å foretrekke da den må antas å ville være mest korrekt, men tilgangen på slik informasjon har vært begrenset. Mer nylig har imidlertid situasjonen endret seg ved at European Health Economics har lagt betydelig arbeid i å fremskaffe slik informasjon om overgangssannsynlighetene. For bruk i den svenske studien av økonomien i behandling av MS-pasienter med Tysabri® er fire sett av overgangssannsynligheter beregnet. Et av settene er for pasienter som behandles med Tysabri®. Dette er beregnet på basis av resultatene i AFFIRM-studiens behandlingsarm (registreringsstudien for Tysabri®), og i store trekk benyttet uten justeringer for beregningene av sykdomsprogresjon under dette behandlingsregimet. Et annet sett er beregnet for pasienter som behandles med øvrige DMDs slik disse

benyttes i Sverige i dag. Dette er beregnet på basis av ”Swedish MS registry data” for pasienter i Stockholmsområdet som hadde startet med slik behandling. Dette er i store trekk benyttet uten justeringer for beregningene av sykdomsprogresjon under dette behandlingsregimet. To sett av overgangssannsynligheter er beregnet for pasienter som ikke behandles med DMDs overhodet. Det ene er beregnet med utgangspunkt i resultatene i AFFIRM-studiens placebo-arm. Det andre med utgangspunkt i informasjon om naturlig sykdomsforløp (”natural history data”) fra en studie i Ontario, Canada. Det første settet er stort sett uten justeringer benyttet for beregningene av sykdomsprogresjon de to første årene under behandlingsregimet ”ingen behandling med DMDs” i den svenske studien, og det andre for de 18 neste årene. De samme overgangssannsynlighetene er benyttet også i den foreliggende studien. Vi takker European Health Economics for at de har gitt oss tilgang til disse overgangssannsynlighetene.

De sannsynlighetene for å forbli på samme ”EDSS-trinn” eller gå ett eller flere trinn opp eller ned i løpet av et år som er beregnet av European Health Economics er avhengige av pasientenes alder og den tiden de har hatt sykdommen. For den norske studien er sannsynlighetene for pasienter på 40 år og som har hatt sykdommen i 10 år benyttet for basiskjøringen. Dette er sammenliknbart med gjennomsnittlig alder og sykdomsvarighet for den behandlede pasientgruppen i den svenske studien og er antatt å være et realistisk scenario for Norge.

3.1.2. Kostnader

Kostnadsinformasjonen til den foreliggende analysen er hentet fra en studie av kostnaden for Norge ved MS som ble initiert av kompetansesenteret og er publisert som SNF rapport nr. 21/05: ”Kostnaden for Norge ved multippel sklerose - og hvor sikre kan vi være”. Informasjon for den studien ble hentet fra et bredt spekter av kilder og bearbeidet for at den skulle gi et best mulig bilde av den kostnaden MS forårsaker for nasjonen Norge totalt sett. Denne informasjonen kunne ikke uten videre benyttes i arbeidet med den foreliggende studien, der det er behov for informasjon om kostnader per pasient på ulike EDSS-trinn. En av datakildene som ble benyttet for studien, en spørreskjemaundersøkelse blant MS-pasienter i Hordaland inneholdt imidlertid slik informasjon. Denne informasjonen er benyttet for den foreliggende studien, og den indikerer at de direkte og totale økonomiske kostnadene per pasient og EDSS-trinn er som angitt i tabell 2, der også de mest sammenliknbare kostnadstallene som ble benyttet i den svenske studien er oppgitt.

Tabell 2. Direkte og totale økonomiske kostnader per pasient som er benyttet i den foreliggende norske studien av økonomien i behandling av MS-pasienter med Tysabri®, og i den svenske studien det sammenliknes med *)

”EDSS-trinn” Kostnads- Kategori/land	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Direkte økonomiske									
Norge (2002 NOK)	33846	31722	105480	128664	309192	310398	246352	351684	743454
Sverige (2005 SEK)	20438	88075	72972	126632	174490	165042	257499	413153	829121
Totale økonomiske									
Norge (2002 NOK)	134528	198450	361128	408402	664806	624756	567456	675462	1145643
Sverige (2005 SEK)	65658	195723	246470	244792	369664	353900	496390	665152	1135704

*) Kostnadene er eksklusive kostnader til Tysabri®/DMDs

Det er tildels betydelig forskjeller mellom de norske og svenske tallene, og de norske ligger stort sett høyest. I tillegg er de norske kostnadene uttrykt i 2002 NOK og de svenske i 2005 SEK. Dersom også de norske kostnadstallene hadde vært uttrykt i 2005 SEK ville de ligget ytterligere 10-15 % høyere og inntrykket av høyere kostnader i Norge ville blitt forsterket. Det er imidlertid vanlig med store forskjeller mellom resultatene av slike studier fra ulike land. I tabell 3 er ”Direct” og ”Total cost” per pasient med MS av ulik alvorlighetsgrad, fra ulike internasjonale studier gjengitt.

Tabell 3. "Direct" og "Total cost" per pasient og EDSS-trinn i diverse utenlandske studier (i 2002 NOK)

Stu- die	EDSS- Trinn Kostnad	1	2	3	4	5	6	7	8	9
		1	Dir. cost	24 819	39 882		52 602		96 660	
2	Dir. cost		19 630		21 487				52 398	
3	Dir. cost		25 201		28 947				119 709	
4	Dir. cost	7 603	10 408	17 120	23 790	30 461	52 666			
5	Dir. cost		64 828		149 828				478 176	
6	Dir. cost		62 564			155 638			304 812	
7	Dir. cost	2 734	3 467	4 176	7 619	11 504	21 049	31 760		
8	Total cost		7 428		19 949		55 407		914 278	
9	Total cost	98 828	107 276	118 594	138 359	296 484	691 796	1 185 936	1680076	1 877 732
10	Total cost		72 527		148 242				213 596	
3	Total cost		104 248		77 431				215 031	
3	Total cost		192 778		253 956				550 026	

Tallene spriker enormt. Det skyldes ikke minst ulikheter i vurderings- og inkluderingsprinsipper. For eksempel er kostnader ved hjelp fra familie og venner og kostnader på grunn av tidlig MS-forårsaket død regnet med i noen av studiene men ikke i andre. Dette kan slå sterkt ut i tallene. Når det gjelder vurderingsprinsipper er for eksempel kostnaden ved redusert arbeidsevne vurdert til total arbeidskraftkostnad per tidsenhet i noen studier men kun til en

¹ Amoto et al.: "The costs of multiple sclerosis: a cross-sectional, multicenter cost-of-illness study in Italy". J Neurol 2002; 249: 152-63

² Stolp-Smith et al.: "Health care utilization in multiple sclerosis: a population-based study in Olmsted County". Neurology 1998; 50: 1594-1600

³ The Canadian Burden of Illness Study Group: "Burden of Illness of Multiple Sclerosis: Part I: Cost of Illness". Can J Neurol Sci 1998; 25: 23-30

⁴ Grima et al.: "Cost and health related quality of life consequences of multiple sclerosis". Mult Scler 2000; 6: 91-98

⁵ Henriksson et al.: "Costs, quality of life and disease severity in multiple sclerosis: a cross-sectional study in Sweden". Eur J Neurol 2001; 8: 27-35

⁶ Kobelt et al.: "German Cost of MS Study Group. Costs and quality of life in multiple sclerosis: an observational study in Germany". HEPAC 2001; 2: 60-68

⁷ Parkin et al.: "Treatment of multiple sclerosis with interferon beta: an appraisal of cost-effectiveness and quality of life". J Neurol Neurosurg Psychi 2000; 68: 144-149

⁸ Carton et al.: "Utilization and cost of professional care and assistance according to disability of patients with multiple sclerosis in Fladers (Belgium)". J Neurol Neurosurg Psychiatr 1998; 64: 444-50

⁹ Bourdette et al.: "Health care costs of veterans with multiple sclerosis: Implications for rehabilitation of MS. VA Multiple Sclerosis rehabilitation Study Group". Arch Phys Med Rehabil, 1993; 74: 26-31

¹⁰ Murphy et al.: "Economic evaluation of multiple sclerosis in the UK, Germany and France". Pharmacoconomics 1998; 13: 607-622

brøkdelen av dette i andre. I tillegg vil det også kunne være store forskjeller i hvordan data og informasjon er skaffet til veie og bearbeidet i studiene, og til sist er også ulike EDSS-intervaller benyttet og ingen av disse korresponderer 100 % med de aggregerte ”EDSS-trinnene” 1-9 i den foreliggende studien.

Med så usikker og sprikende informasjon må alle analyseresultater behandles med største forsiktighet. Særlig vil dette gjelde for studier av typen ”Kostnaden ved MS” i ulike land. For studier av økonomien i ulike behandlinger etc. innenfor ett og samme land, som i den foreliggende studien, vil denne typen usikkerhet få mindre betydning så lenge samme kostnadsinformasjon legges til grunn for analysene av alle behandlingene e.l., og helt spesielt for behandlinger etc. som er relativt like både når det gjelder administrasjon og effekter. Også dette er tilfelle for behandlingen med Tysabri® og dagens DMDs. Det er heller ikke overraskende at de norske tallene ligger høyt generelt, Norges posisjon som høykostland tatt i betraktning. Derfor er de norske kostnadstallene som er gjengitt i tabell 2, og ytterligere spesifisert som angitt i fotnote 1 på side 3, benyttet i den foreliggende studien.

3.1.3. Livskvalitet

Også informasjonen om de norske pasientenes livskvalitet på ulike ”EDSS-trinn” er samlet inn gjennom spørreskjemaundersøkelsen blant MS-pasientene i Hordaland. I tabell 4 er denne informasjonen vist sammen med den korresponderende informasjonen i den svenske studien.

Tabell 4. Norske og svenske MS-pasienters opplevde livskvalitet på ulike EDSS-trinn

EDSS-trinn Land	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Norge	0,84	0,75	0,67	0,61	0,57	0,51	0,50	0,50	0,05 *)
Sverige	0,83	0,70	0,65	0,61	0,58	0,57	0,46	0,37	0,05

*) Det var tildels svært få observasjoner av livskvalitet for pasienter på de høyeste EDSS-trinnene i den norske studien. Derfor er tallet fra den svenske studien valgt for pasientenes livskvalitet på det aggregerte trinn 9 i studiene.

Her er forskjellene mellom de norske og svenske tallene meget liten. Det skyldes at informasjonen om opplevd livskvalitet i det alt vesentligste er fremskaffet og vurdert på

samme måte i studiene, i noen grad ulikt det som var tilfelle for kostnadstallene. Likheten i tallene for livskvalitet ved ulik alvorlighetsgrad av sykdommen synes også å gå igjen i flere studier internasjonalt.

Tabell 5. MS-pasienters opplevde livskvalitet ved ulik alvorlighetsgrad av sykdommen i ulike internasjonale studier

Studie:	EDSS-trinn:	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Grima et al. ¹ (ca.)		0,85	0,85	0,70	0,70	0,60			0,55	
Henriksson et al. ²		0,65	0,65	0,50	0,50	0,50			0,15	
Kobelt ³			0,72			0,55			0,17	
O'Brien ⁴			0,68			0,52			0,17	
Tolley & Whynes ⁵				0,71	0,66	0,52	0,49	0,35	0,17	0,08
Chilcott ⁶		0,69	0,60	0,56	0,52	0,44	0,28		0,04	

De norske tallene passer godt inn mellom tallene i tabell 5, og er derfor benyttet i den foreliggende studien.

3.1.4. Attakkehyppighet og ekstrakostnader ved angrep og bivirkninger ved behandling

I tillegg til at kostnader og opplevd livskvalitet varierer med sykdommens alvorlighetsgrad generelt, kan også angrep og mulige bivirkninger av behandlingene medføre økte kostnader og redusert livskvalitet. Informasjonen som ble samlet inn gjennom spørreskjemaundersøkelsen blant MS-pasientene i Hordaland indikerte at den direkte økonomiske kostnaden økte med ca. NOK 4 500 månedlig under angrep, den totale økonomiske kostnaden med ca. NOK 10 000 og den totale kostnaden for samfunnet med NOK 17 000. Under en forutsetning om at et angrep i gjennomsnitt vil gi følbare konsekvenser i ca. to

¹ Grima D. T. Torrance, G. W. Francis, G. Rice, G. P. Rosner, A. J. LaFortune, L.: "Cost and health related quality of life consequences of multiple sclerosis". *Mult Scler* 2000; 6: 91-98

² Henriksson, F, Fredrikson, S. Masterman, T. Jönsson, B.: "Costs, quality of life and disease severity in multiple sclerosis: a cross-sectional study in Sweden". *Eur J Neurol* 2001; 8: 27-35

³ Kobelt, G. Berg, J. Lindgren, P. Fredrikson, S. Jönsson, B.: "Cost of Multiple Sclerosis in Sweden: Chages in the Last Decade". Poster #P147, 21st Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) 2005, Thessaloniki, Greece

⁴ O'Brien, B.: "Multiple Sclerosis", London UK: Office of Health Economics, 1987

⁵ Tolley, K. H. Whynes, D. K.: "Reply to Madgwick, T." *Pharmacoeconomics* 1997; 12: 500-501

⁶ Chilcott, J. McCabe, C. Tappenden, P. et al.: "Modelling the cost effectiveness of interferon beta and glatiramer acetate in the management of multiple sclerosis". *BMJ* 2003; 326: 522

måneder er derfor den direkte økonomiske merkostnaden per angrep satt til NOK 9 000 for den foreliggende studiens basiskjøring. Den totale økonomiske merkostnaden er satt til NOK 20 000 og den totale merkostnaden for samfunnet er satt til NOK 34 000. Den *totale økonomiske* merkostnaden på NOK 20 000 er sammenliknbar med den korresponderende kostnaden i den svenske studien. Informasjonen fra spørreskjemaundersøkelsen indikerte også en reduksjon i livskvalitet på 0,1 under angrep. Med den samme forutsetningen som over om at angrep vil gi følbare konsekvenser i to måneder er tapet av livskvalitet per angrep satt til 0,17 QALYs for den foreliggende studiens basiskjøring. Dette stemmer godt med informasjonen som er benyttet også i den svenske studien. I basiskjøringen er det videre antatt at pasienter som ikke behandles med DMDs overhodet i gjennomsnitt vil oppleve 1,0 angrep per år. Dette er en vanlig forutsetning i studier av MS. For pasienter som blir behandlet med dagens DMDs antas angreppshyppigheten å være ca. 0,67, og for pasienter som behandles med Tysabri® 0,33. Dette er basert på informasjon i aktuelle kliniske studier. Også dette samsvarer godt med den informasjonen som er benyttet i den svenske studien.

Det er ellers forutsatt at bivirkninger knyttet til behandling med sykdomsmodifiserende medisiner ikke vil gi utslag i økte kostnader annet enn gjennom kostnaden ved redusert livskvalitet. Denne reduksjonen er satt til 1 % av et kvalitetsjustert leveår årlig i den foreliggende studien, men synes ikke å være tatt hensyn til i den svenske studien.

3.1.5. Diskontering og utgangspopulasjon

Diskonteringssetter og startpopulasjon er skjønnsmessig valgt som for den svenske analysens "base-case" med 3 % diskontering for både økonomiske størrelser og helseeffekter, og en startpopulasjon med 34 % av pasientene på aggregert "EDSS-trinn 1", 33 % på trinn 2, 21 % på trinn 3, 9 % på trinn 4 og 3 % på trinn 5.

3.2. Resultater

Med den valgte inputinformasjonen indikerer basiskjøringen av analysemodellen at over en 20-årsperiode der pasientene behandles med Tysabri® i hele perioden, eller eventuelt frem til de når EDSS-trinn 7 da det i Norge i dag etter dette ikke vurderes som hensiktsmessig med videre behandling, vil den totale kostnaden for samfunnet inklusive behandlingkostnaden, bli redusert med 14,7 % eller NOK 1 550 920 per pasient i forhold til en situasjon der pasientene

ikke ville blitt behandlet med DMDs overhodet. I forhold til en situasjon hvor pasientene ville blitt behandlet med dagens DMDs ville kostnadsreduksjonen blitt på 3,4 % eller NOK 318 770. Litt forenklet kan det sies at besparelsen har oppstått fordi behandlingen har forsinket sykdomsprogresjonen. Flere personer vil derved befinne seg på lavere EDSS-trinn enn de ville gjort uten behandling. Når så de sykdomsforårsakede kostnadene eksklusive behandlingkostnaden er lavere på lave EDSS-trinn enn på høye (tabell 2), vil den forsinkede sykdomsprogresjonen føre til en reduksjon i disse kostnadene. I den grad denne reduksjonen er større enn behandlingkostnaden vil resultatet bli en kostnadsreduksjon også totalt sett. Holdes kostnaden ved pasientenes reduserte livskvalitet utenfor vil de korresponderende kostnadsgevinstene bli redusert til henholdsvis 11,5 % eller NOK 913 110, og 0,4 % eller NOK 29 610 fordi gevinstene ved at pasientene får økt livskvalitet når antall angrep og sykdomsprogresjonen reduseres ikke vil komme frem. Holdes også kostnaden ved redusert arbeidsinnsats for pasientene utenfor vil de gjenværende kostnadene inklusive behandlingkostnadene, **øke** med 7,7 % eller NOK 307 880 per pasient i forhold til situasjonen der de eventuelt ikke ville blitt behandlet med DMDs overhodet, og med 13,2 % eller NOK 505 510 i forhold til en situasjon der de ville blitt behandlet med dagens DMDs fordi gevinsten ved at pasientene ville kunne stått lenger i arbeid ikke vil komme frem. Imidlertid vil behandlingen med Tysabri® gi gevinster i form av ekstra vunne QALYs for pasientene, 2,53 QALYs relativt situasjonen uten behandling med DMDs overhodet og 1,17 QALYs relativt situasjonen med behandling med dagens DMDs. Settes **økningen** i de **direkte økonomiske** kostnadene i relasjon til dette blir den direkte økonomiske kostnaden per vunnet QALY NOK 121 692 i forhold situasjonen der pasientene eventuelt ikke ville blitt behandlet med DMDs overhodet. Sammenliknet med situasjonen der pasientene ville blitt behandlet med dagens DMDs ville kostnaden blitt NOK 432 060. Resultatene er oppsummert i tabell 6. I tilfeller der behandling fører til **reduserte** kostnader, som for eksempel behandlingen med Tysabri® målt ved effekten på **totale økonomiske** eller **totale kostnader for samfunnet** vil det ikke gi mening å se **kostnadsreduksjonene** i forhold til gevinstene i form av vunne QALYs. Dette er indikert med ”Irrelevant” i tabellen.

Tabell 6. Økonomien i behandling av MS med Tysabri® i Norge reaktivt ingen behandling med DMDs og behandling med dagens DMDs. Sammendrag av resultater per pasient

Behandlingsregime	Vunnede QALYs	Kostnadskategori		
		Total samfunns-økonomisk	Total økonomisk	Direkte økonomisk
Ikke behandling med DMDs		NOK 10 555 590	NOK 7 952 720	NOK 4 012 720
Behandling med dagens DMDs		NOK 9 323 440	NOK 7 069 220	NOK 3 815 090
Differanse	1,36	- NOK 1 232 150	- NOK 883 500	- NOK 197 630
Kostnad per vunnet QALY		Irrelevant	Irrelevant	Irrelevant
Ikke behandling med DMDs		NOK 10 555 590	NOK 7 952 720	NOK 4 012 720
Behandling med Tysabri®		NOK 9 004 670	NOK 7 039 610	NOK 4 320 600
Differanse	2,53	- NOK 1 550 920	- NOK 913 110	NOK 307 880
Kostnad per vunnet QALY		Irrelevant	Irrelevant	NOK 121 692
Behandling med dagens DMDs		NOK 9 323 440	NOK 7 069 220	NOK 3 815 090
Behandling med Tysabri®		NOK 9 004 670	NOK 7 039 610	NOK 4 320 060
Differanse	1,17	- NOK 318 770	- NOK 29 610	NOK 505 510
Kostnad per ekstra vunnet QALY		Irrelevant	Irrelevant	NOK 432 060

4. Sensitivitetsanalyser

I det følgende er det først, i tabell 7, kolonne 2, vist hvorledes antatt plausible endringer i den inputinformasjon som er omtalt i det foregående vil påvirke differansen *mellom totale økonomiske* sykdomsforårsakede kostnader ved behandling med Tysabri® i forhold til behandling med dagens DMDs. I kolonne 3 vises differansen mellom antall vunnede QALYs ved behandlingene, og i kolonne 4 kostnaden for hvert ekstra vunnet QALY ved behandlingen med Tysabri®. Når det i tabellen er fokusert på hvordan endringene vil slå ut i *totale økonomiske kostnader* og ikke i de direkte økonomiske-, eller de totale kostnadene for samfunnet, er det fordi dette synes å være det *mest brukte* kostnadsperspektivet for økonomiske vurderinger av legemidler. Direkte økonomiske kostnader regnes normalt som et for snevert kostnadsbegrep for slike vurderinger. Totale kostnader for samfunnet benyttes lite

fordi det blir antatt å bli dobbeltregning å både regne kostnader ved tapte kvalitetsjusterte leveår som en sykdomsforårsaket kostnad, og så benytte vunnede kvalitetsjusterte leveår på grunn av behandling som gevinster. Det er imidlertid ikke absolutt enighet om at *totale økonomiske kostnader* er det *mest korrekte* kostnadsbegrepet å benytte, og for totalitetens skyld er derfor tilsvarende informasjon som den som er gitt i tabell 7 vist også for totale kostnader for samfunnet i tabell 8, og for direkte økonomiske kostnader i tabell 9. Differansen mellom den totale *økonomiske* sykdomsforårsakede kostnaden ved behandling av MS med Tysabri® relativt til behandling med dagens DMDs var NOK 29 610 i den foreliggende studiens basiskjøring. Differansen i vunnede kvalitetsjusterte leveår var 1,17 QALYs per pasient (Tabell 6).

Tabell 7. Sensitivitetsanalyse av differansen mellom totale økonomiske kostnader og antall ekstra vunne QALYs ved behandling med Tysabri® relativt til behandling med dagens DMDs

Endring i inputinformasjon (se kommentarer nedenfor)	Kostnads- differanse DMDs - Tysabri®	Ekstra vunne QALYs ved behandling med Tysabri®	Kostnad per ekstra vunnet QALY
Basiskjøring (Tabell 6)	- NOK 29 610	1,17 QALYs	Irrelevant
Diskontering:			
Diskontering økonomi: 3 % -> 4 %, helse 3 % -> 2 %	+ NOK 19 840	1,34 QALYs	NOK 14 806
Kostnader:			
Behandlingskostnad Tysabri®: - 19 %	- NOK 572 970	1,17 QALYs	Irrelevant
Kostnad per pasient per EDSS-trinn + 10 %	- NOK 187 130	1,17 QALYs	Irrelevant
Kostnad per pasient per EDSS-trinn - 10 %	+ NOK 127 080	1,17 QALYs	NOK 108 615
Kostnad ved attack: + 50 %	- NOK 81 950	1,17 QALYs	Irrelevant
Analyse-/behandlingsperiode:			
Analyseperiode: 20 -> 30 år, behandlingsperiode = 20 år	- NOK 897 610	1,86 QALYs	Irrelevant
50 % behandlingsstopp etter 3 år	- NOK 147 305	0,46 QALYs	Irrelevant
Sammenlikningsgrunnlag:			
Placebo AFFIRM i 2 år, natural history i 18 år -> Placebo AFFIRM i 20 år	Uendret	Uendret	Irrelevant
Kliniske effekter:			
Sannsynlighet for attack: 1,0, 0,67, 0,33 -> 0,5, 0,33, 0,165	+ NOK 23 940	1,13 QALYs	NOK 21 187
Sannsynligheter for forverring: + 10 %	+ NOK 143 700	1,03 QALYs	NOK 139 515
Mortalitet SSB -> Mortalitet SSB*2,89	- NOK 18 370	1,15 QALYs	Irrelevant
Tap av livskvalitet pga. bivirkninger	Uendret	1,10 QALYs	Irrelevant

5. Kommentarer til sensitivitetsanalysene

5.1. Diskontering

Det er ikke allmenn enighet om hvilke diskonteringsseter som skal benyttes ved økonomiske vurderinger av legemidler. Valget må bli skjønnessig og i slike tilfeller er det som påpekt i innledningen til denne rapporten lagt på å velge slik at resultatene av den foreliggende studien skal bli mest mulig sammenliknbare med resultatene av tilsvarende studier i andre land. I praksis er det valgt å sammenlikne primært med en svensk studie. I denne svenske studien er økonomiske størrelser og helseeffekter diskontert med 3 %. Samme valg er gjort for basiskjøringen for den norske analysen. I Norge har det imidlertid vært mer vanlig å diskontere økonomiske størrelser med 4 % ved studier av samfunnsøkonomisk lønnsomhet, og det kan også reises spørsmålstejn ved om helseeffekter bør diskonteres og eventuelt med hvilken sats. Et vanlig kompromiss har vært å diskontere helseeffektene med 50 % satsen for diskontering av økonomiske størrelser. Dersom resultatene i den foreliggende studien diskonteres med 4 % for økonomiske størrelser og 2 % for helseeffekter snur den totale økonomiske kostnadsdifferansen på NOK 29 160 per pasient i Tysabri®s favør til en merkostnad på NOK 19 840. Igjen for denne merkostnaden får hver pasient 1,34 ekstra QALYs, slik at merkostnaden per vunnet QALY blir NOK 14 806.

5.2. Kostnader

5.2.1. Behandlingskostnad Tysabri®

For basiskjøringen i den foreliggende studien er behandlingskostnaden ved Tysabri® satt til NOK 207 672. Dette inkluderer NOK 179 772 i medikamentkostnader og NOK 27 950 i kostnader til 13 innleggelser som dagpasient for infusjon av medisinen. Behandling med dagens DMDs er satt til NOK 102 078 som inkluderer medikamentkostnader på NOK 99 008 og kostnaden ved to polikliniske oppfølgingskonsultasjoner årlig. Medikamentkostnaden er et veid gjennomsnitt av kostnadene ved de ulike aktuelle ”dagens DMDs”. Resultatene er derved basert på en forutsetning om at behandlingen med Tysabri® er temmelig nøyaktig dobbelt så dyr som behandling med dagens DMDs. I den svenske studien er merkostnaden ved behandlingen med Tysabri® kun 65 % av kostnaden ved dagens DMDs. Dersom den norske

behandlingskostnaden ved Tysabri® reduseres med 19 % blir kostnadsdifferansen mellom behandlingene omtrent den samme i begge land. Med denne reduksjonen i behandlingskostnaden øker den totale økonomiske kostnadsdifferansen til NOK 572 970 per pasient i Tysabri®s favør, samtidig som hver pasient som før får 1,17 flere QALYs enn ved behandling med dagens DMDs.

5.2.2. Kostnad per pasient og ”EDSS-trinn”

Det er meget stort sprik i de kostnadene per pasient og EDSS-trinn som er beregnet i ulike studier internasjonalt. Det skyldes som påpekt foran blant annet ulikheter i vurderings- og inkluderingsprinsipper, og forskjeller i hvordan data og informasjon er skaffet til veie og bearbeidet. De kostnadene som er benyttet for den foreliggende studiens basiskjøring er uttrykt i 2002 NOK. Uttrykt i dagens kroneverdi ville de vært noe høyere. En sensitivitetsanalyse der alle kostnadstallene er økt med 10 % er utført for å belyse hva en slik økning ville betydd for analysens resultater. Med en slik økning øker den totale økonomiske kostnadsdifferansen til NOK 187 130 per pasient i Tysabri®s favør, samtidig som hver pasient som før får 1,17 flere QALYs enn ved behandling med dagens DMDs.

De norske kostnadstallene som er benyttet for basiskjøringen ligger tildels meget høyt sammenliknet med det som er funnet i andre studier. Dette skyldes i noen grad valg som ble tatt ved gjennomføringen av den norske kostnadsanalysen om inkluderings- og vurderingsprinsipper. For eksempel er kostnader ved hjelp fra familie og venner inkludert i den norske studien men ikke i alle de andre. Når det gjelder vurderingsprinsipper er for eksempel kostnaden ved redusert arbeidsevne vurdert til total arbeidskraftkostnad per tidsenhet for menn i den norske studien mens den er vurdert mer forsiktig i en del andre studier. Det er derfor også foretatt en sensitivitetsanalyse der de norske kostnadene per pasient og EDSS-trinn er redusert med 10 % for å illustrere effekten av hva en eventuell overvurdering av de norske kostnadene vil kunne ha betydd. Med en slik reduksjon i kostnadene skifter den totale økonomiske kostnadsgevinsten til en *merkostnad* på NOK 127 180 per pasient for analyseperioden under ett. Dette gir en total økonomisk kostnad på NOK 108 615 per vunnet QALY.

5.2.3. Kostnad ved attack

Spørreskjemaundersøkelsen blant MS-pasientene i Hordaland indikerte en månedlig total økonomisk merkostnad under attacker på ca. NOK 10 000, og ut fra en forutsetning om at et

gjennomsnittlig attack vil vare to måneder ble den totale økonomiske merkostnaden per attack satt til NOK 20 000 for den foreliggende studiens basiskjøring. Dette er omtrent identisk med hvordan den tilsvarende merkostnaden som ble benyttet i den svenske studiens ”base case” ble bestemt. Det er i praksis usikkert hvor lenge et attack vil vare, og det er heller ikke uvanlig å se antagelser om at varigheten vil være tre i stedet for to måneder. Hvis denne forutsetningen benyttes for fastsetting av attackkostnaden i den foreliggende studien vil det gi en total økonomisk merkostnad på NOK 30 000 per attack. Med denne attackkostnaden vil den totale økonomiske besparelsen per pasient over 20 år øke til NOK 81 950 fordi den effekten Tysabri® har når det gjelder reduksjon av sannsynligheten for attack blir mer verdt med økende attackkostnad. Samtidig med denne besparelsen vil gjennomsnittspasienten også oppleve å få 1,17 ekstra QALY som før.

5.3. Analyse og behandlingsperioder

5.3.1. Analyse-/behandlingsperioder

I den svenske analysens ”base case” analyseres økonomien i behandling av MS-pasienter med Tysabri® over en 20-årsperiode, eller eventuelt til pasientene når EDSS-trinn 7 da det etter dette ikke lenger regnes som hensiktsmessig å fortsette behandlingen. De samme valgene er også gjort for den foreliggende analysens basiskjøring. Imidlertid, dersom pasienter etter for eksempel 20 års behandling med sykdomsmodifiserende medisiner befinner seg på et lavere EDSS-trinn enn de ville gjort uten behandling vil dette etter all sannsynlighet føre til redusert behov for helsetjenester i mange år fremover, kanskje over pasientenes totale gjenværende levetid. Dette fordi sykdomsprogresjonen etter at behandlingen er stoppet neppe vil bli raskere enn den vil være uten behandling generelt. I så fall vil fordelene ved å være på et lavere EDSS-trinn etter f.eks. 20 år vedvare selv om behandlingen stanses. Intuitivt burde dette kunne føre til en kraftig forbedring av økonomien i å behandle pasientene både med Tysabri® og dagens DMDs, fordi helse- og kostnadseffektene fra år 20 - 30 vil oppnås selv om kostnaden til selve behandlingen faller bort. For å illustrere den mulige effekten av dette er også et alternativ med 30 års analyseperiode, der behandlingen med Tysabri® eller andre DMDs stoppes etter 20 år, analysert i den foreliggende studien. Når analyseperioden økes vil den totale økonomiske besparelsen ved behandling med Tysabri® relativt til behandling med dagens DMDs bli på NOK 897 610, samtidig som antall ekstra vunnede QALYs blir 1,86.

5.3.2. Behandlingsavbrudd

Erfaringsvis avbryter en del pasienter behandling med DMDs og Tysabri® på grunn av bivirkninger og eller skuffelse over resultatene. I den Markovmodellen som er benyttet for den svenske studien er slike avbrudd lagt inn som egne utfall. Dette er foreløpig ikke gjort i den norske modellen. Imidlertid, for å få følelse med hva slike avbrudd kan komme til å bety for økonomien i behandling av MS-pasienter med Tysabri® relativt behandling med dagens DMDs i Norge, er det foretatt en sensitivitetsanalyse der 50 % av pasientene avslutter behandlingen etter tre år. I så fall vil den totale økonomiske besparelsen per pasient over hele analyseperioden bli NOK 147 305, mens antall vunnede QALYs reduseres til 0,46. Det kan virke paradoksalt at besparelsen skal bli større når pasienter avbryter en behandling som i utgangspunktet er kostnadsbesparende. Forklaringen er at en del av den helsegevinsten pasientene oppnår ved tre års behandling vil få effekter ikke bare i disse tre årene, men også i den resterende årene av analyseperioden, men da uten kostnadene til behandling som påpekt over.

5.4. Sammenlikningsgrunnlag for ingen behandling med DMDs

For den foreliggende studiens basiskjøring er informasjon fra placebo-armen i den kliniske utprøvingen av Tysabri® benyttet for å tallfeste overgangssannsynlighetene for behandlingsalternativet ”ingen behandling med DMDs” de to første årene av analyseperioden, mens naturlig sykdomsforløp er benyttet for tallfestingen av sannsynlighetene for de siste 18 årene. Dette ble også gjort i den svenske studien. Typisk vil pasientene i placebo-armene i kliniske studier vise et mer positivt sykdomsforløp enn pasienter uten behandling generelt. Et alternativ vil derfor kunne være å benytte resultatene for placebo-armen i den aktuelle studien for tallfestingen av overgangssannsynlighetene for ingen behandling med DMDs i hele analyseperioden. Dette er gjort i en sensitivitetsanalyse for å illustrere mulige konsekvenser av et slikt skifte av sammenlikningsgrunnlag. Siden det kun er behandlingsalternativet ingen behandling med DMDs som endres får dette ikke konsekvenser for økonomien i behandling med Tysabri® relativt til behandling med dagens DMDs. Imidlertid blir kostnadsgevinsten for både Tysabri® og DMD-behandlingene relativt til ingen behandling med DMDs redusert. Ved sensitivitetsanalysen skifter den totale økonomiske kostnadsgevinsten for behandling med Tysabri® relativt til ingen behandling med DMDs fra NOK 913 110 til en *merkostnad* på

NOK 702 340. Igjen for dette får hver pasient 1,43 kvalitetsjusterte leveår, slik at kostnaden per vunnet QALY ved behandlingen blir NOK 491 147.

5.5. Kliniske effekter

5.5.1. Sannsynlighet for angrep ved behandling med Tysabri®

I basiskjøringen for den foreliggende studien er det antatt at pasienter som ikke behandles med DMDs overhodet i gjennomsnitt vil oppleve 1,0 angrep per år og pasienter som behandles med dagens DMDs og Tysabri® henholdsvis 0,67 og 0,33 angrep. Informasjonen er hentet fra ulike kliniske studier og det er knyttet betydelig usikkerhet til tallene. Hvis angrepsratene skulle være generelt lavere vil også gevinstene av behandlinger som reduserer angrepsfrekvens bli mindre. Derfor er en sensitivitetsanalyse utført også for en situasjon med halverte angrepsrater, 0,5 angrep per år for pasienter som ikke behandles med DMDs overhodet, 0,33 for pasienter som blir behandlet med dagens DMDs og 0,165 for pasienter som behandles med Tysabri®. I denne sensitivitetsanalysen skifter den totale økonomiske kostnadsgevinsten for behandling med Tysabri® til en *merkostnad* på NOK 23 940. Igjen for dette får hver pasient 1,13 ekstra QALYs slik at kostnaden per vunnet QALY blir NOK 21 187.

5.5.2. Overgangssannsynligheter

Overgangssannsynlighetene ved bruk av Tysabri® er hentet fra en enkelt klinisk studie, AFFIRM-studien. Overgangssannsynlighetene synes å gå forholdsvis kraftig i Tysabri®s favør. Det vil derfor kunne være hensiktsmessig også å se på hvorledes en noe mer beskjeden effekt vil kunne påvirke økonomien i behandlingen med Tysabri®. En sensitivitetsanalyse der alle sannsynlighetene for forverring ved behandling med Tysabri® er økt med 10 % indikerer at behandlingen med Tysabri® da vil medføre en total økonomisk ekstrakostnad per pasient på NOK 143 700 over analyseperioden. Samtidig vil pasientene oppleve å få 1,03 ekstra kvalitetsjusterte leveår. Den totale økonomiske merkostnaden per vunnet QALY blir derved NOK 139 515.

Det er også vurdert å gjøre en sensitivitetsanalyse for en gruppe pasienter som er yngre og har hatt sykdommen kortere enn pasientene i den startpopulasjonen som er benyttet i basiskjøringen for å vurdere mulige effekter av eventuell tidlig behandling med Tysabri®. Det

er imidlertid vurdert som tvilsomt om en slik vurdering kan gjøres forsvarlig ut fra den informasjonen som foreligger om overgangssannsynlighetene under de ulike behandlingsregimene i dag. Dette må vurderes nærmere før informasjonen benyttes for dette.

5.5.3. Mortalitet

I den modellen som er benyttet for den foreliggende studien er mortalitet tatt hensyn til på to måter. Først er det lagt inn informasjon om naturlig mortalitet uavhengig av MS fra Statistisk sentralbyrås (SSB) dødelighetstabeller. I tillegg vil pasienter dø når de når EDSS-trinn 10. Med de overgangssannsynlighetene som er benyttet i den svenske studien vil ingen pasienter få mer alvorlig MS enn det aggregerte EDSS-trinn 9, og derved heller ikke dø av MS ved overgang til EDSS-trinn 10. I den svenske studien er i stedet tallene for naturlig mortalitet multiplisert med en faktor på 2,89 for å ta hensyn til MS-forårsaket død. Gjøres det samme i den foreliggende studien vil den totale økonomiske besparelsen bli redusert til NOK 18 370 fordi færre pasienter vil få nytte godt av effektene av behandlingen.

5.5.4. Tap av livskvalitet pga. bivirkninger

Endrede forutsetninger om tap av livskvalitet på grunn av bivirkninger vil ikke bli reflektert i de totale økonomiske sykdomsforårsakede kostnadene da kostnaden ved tapt livskvalitet ikke er inkludert i dette kostnadsmålet. Antall vunne QALYs vil imidlertid bli endret. Ved en endring i forutsatt tapt livskvalitet på grunn av bivirkninger fra 0,01 til 0,05 QALY vil antallet vunne QALYs per pasient bli redusert fra 1,17 til 1,10.

Tabell 8. Sensitivitetsanalyse av differansen mellom totale kostnader for samfunnet og antall ekstra vunne QALYs ved behandling med Tysabri® relativt til behandling med dagens DMDs

Endring i inputinformasjon (se kommentarer nedenfor)	Kostnads- differanse DMDs - Tysabri®	Ekstra vunne QALYs ved behandling med Tysabri®	Kostnad per ekstra vunnet QALY
Basiskjøring (Tabell 6)	- NOK 318 770	1,17 QALYs	Irrelevant
Diskontering:			
Diskontering økonomi: 3 % -> 4 %, helse 3 % -> 2 %	- NOK 237 510	1,34 QALYs	Irrelevant
Kostnader:			
Behandlingskostnad Tysabri®: - 19 %	- NOK 861 970	1,17 QALYs	Irrelevant
Kostnad per pasient per EDSS-trinn + 10 %	- NOK 496 180	1,17 QALYs	Irrelevant
Kostnad per pasient per EDSS-trinn - 10 %	- NOK 141 450	1,17 QALYs	Irrelevant
Kostnad ved attack: + 50 %	- NOK 407 750	1,17 QALYs	Irrelevant
Analyse-/behandlingsperiode:			
Analyseperiode: 20 -> 30 år, behandlingsperiode = 20 år	- NOK 1 270 500	1,86 QALYs	Irrelevant
50 % behandlingsavbrudd etter 3 år	- NOK 454 586	0,46 QALYs	Irrelevant
Sammenlikningsgrunnlag:			
Placebo AFFIRM i 2 år, natural history i 18 år-> Placebo AFFIRM i 20 år	Uendret	Uendret	Irrelevant
Kliniske effekter:			
Sannsynlighet for attack: 1,0, 0,67, 0,33 -> 0,5, 0,33, 0,165	- NOK 227 750	1,13 QALYs	Irrelevant
Sannsynligheter for forverring: + 10 %	- NOK 102 620	1,03	Irrelevant
Mortalitet SSB -> Mortalitet SSB*2,89	- NOK 302 310	1,15 QALYs	Irrelevant
Tap av livskvalitet pga. bivirkninger	- NOK 285 240	1,10	Irrelevant

Tabell 9. Sensitivitetsanalyse av differansen mellom direkte økonomiske kostnader og antall ekstra vunne QALYs ved behandling med Tysabri® relativt til behandling med dagens DMDs

Endring i inputinformasjon (se kommentarer nedenfor)	Kostnads- differanse DMDs - Tysabri®	Ekstra vunne QALYs ved behandling med Tysabri®	Kostnad per ekstra vunnet QALY
Basiskjøring (Tabell 6)	+ NOK 505 510	1,17 QALYs	NOK 432 060
Diskontering:			
Diskontering økonomi: 3 % -> 4 %, helse 3 % -> 2 %	+ NOK 493 130	1,34 QALYs	NOK 368 007
Kostnader:			
Behandlingskostnad Tysabri®: - 19 %	- NOK 37 700	1,17 QALYs	Irrelevant
Kostnad per pasient per EDSS-trinn + 10 %	+ NOK 398 290	1,17 QALYs	NOK 340 418
Kostnad per pasient per EDSS-trinn - 10 %	+ NOK 612 720	1,17 QALYs	NOK 523 692
Kostnad ved attack: + 50 %	+ NOK 481 950	1,17 QALYs	NOK 411 923
Analyse-/behandlingsperiode:			
Analyseperiode: 20 -> 30 år, behandlingsperiode = 20 år	- NOK 154 170	1,86 QALYs	Irrelevant
50 % behandlingsavbrudd etter 3 år	+ NOK 201 380	0,46 QALYs	NOK 437 783
Sammenlikningsgrunnlag:			
Placebo AFFIRM i 2 år, Natural history i 18 år -> Placebo AFFIRM i 20 år	Uendret	Uendret	Irrelevant
Kliniske effekter:			
Sannsynlighet for attack: 1,0, 0,67, 0,33 -> 0,5, 0,33, 0,165	+ NOK 529 600	1,13 QALYs	NOK 468 673
Sannsynligheter for forverring: + 10 %	+ NOK 592 230	1,03 QALYs	NOK 574 981
Mortalitet: Mortalitet SSB -> Mortalitet SSB*2,89	+ NOK 506 380	1,15 QALYs	NOK 440 330
Tap av livskvalitet pga. bivirkninger	Uendret	1,10 QALYs	NOK 459 555

6. Konklusjon

De analysene som er beskrevet i det foregående har primært hatt som siktemål å analysere økonomien i behandling av MS med Tysabri® relativt til behandling med dagens DMDs. Hovedkonklusjonen blir at behandling med Tysabri® mest sannsynlig vil gi både lavere kostnader for samfunnet, og økte helsegevinster for pasientene. Noe av inputinformasjonen for analysen er imidlertid usikker, og kostnadsdifferansene beskjedne. Derfor er konklusjonen testet gjennom sensitivitetsanalyser. Disse indikerer at antatt plausible alternative forutsetninger om diskonteringssatser, MS-forårsakede sykdomskostnader og behandlingseffekter i noen grad vil kunne føre til analyseresultater som tilsier at kostnadene for samfunnet vil kunne øke på grunn av behandlingen i stedet for å bli redusert. Imidlertid, selv i disse tilfellene synes kostnadsøkningene i det alt vesentligste å ville bli så vidt beskjedne at kostnaden per helsegevinst i form av vunnete kvalitetsjusterte leveår vil ligge godt under NOK 500 000 per vunnet QALY, som er det beløpet det har vært vanlig å anta at helsemyndighetene i land vi gjerne liker å ville sammenlikne oss med vil være villig til å betale for slike helsegevinster.

Den største usikkerheten synes å være knyttet overgangssannsynlighetene som er benyttet for å beskrive sykdomsprogresjon under de ulike behandlingsregimene. Disse er beregnet på basis av ulike datakilder og dette kan redusere sammenliknbarheten av informasjonen. I tillegg er grunnlagsinformasjonen som sannsynlighetene er beregnet ut i fra begrenset. Etter hvert som tilgangen på informasjonen om overgangssannsynlighetene øker, vil også utsagnskraften til resultatene av studier som den foreliggende øke.