

Implementering av Legemiddelinnkjøpsamarbeid (LIS) - anbefalinger ved multippel sklerose

Hanne-C. Flinstad Harbo



MASTEROPPGAVE

Avdeling for helseledelse og helseøkonomi

Institutt for helse og samfunn

Det medisinske fakultet

Universitetet i Oslo

2015

Implementering av Legemiddelinnkjøpsamarbeid (LIS) - anbefalinger ved multippel sklerose

Hanne-C. Flinstad Harbo



MASTEROPPGAVE
Avdeling for helseledelse og helseøkonomi
Institutt for helse og samfunn
Det medisinske fakultet
Universitetet i Oslo
2015

© Forfatter: Hanne-C. Flinstad Harbo

År: 2015

Tittel: Implementering av Legemiddelinnkjøpsamarbeid (LIS)-anbefalinger ved multipel sklerose

<http://www.duo.uio.no/>

Trykk: Allkopi, Oslo

Sammendrag

Bakgrunn: De siste 18 årene har et økende antall kostbare immunmodulerende medikamenter blitt tilgjengelig i Norge for bruk ved multipel sklerose (MS). De regionale helseforetakene (RHFene) inngikk i 2007 en avtale vedrørende legemiddelinnkjøpsamarbeid (LIS). LIS-MS spesialistgruppen gir anbefalinger for preparatvalg ved oppstart eller endring av behandling ut fra kostnadsberegninger basert på godkjente indikasjoner og nasjonale retningslinjer for behandling av MS. Laveste gjennomsnittlige behandlingstkostnad gir grunnlag for preparatvalg. RHFene har vedtatt å benytte LIS-anbefalingene som instruks i egne helseforetak. Avvik fra anbefalingene skal begrunnes og dokumenteres i pasientenes journal. Denne oppgaven hadde som mål å belyse hvordan LIS-anbefalingene for MS-behandling er blitt implementert de siste årene ved en av Norges største MS-klinikker. Dernest ønsket vi å studere implikasjoner av LIS-anbefalingene for pasientene og spesialisthelsetjenesten og diskutere dette i et klinisk samt et helsepolitisk perspektiv.

Metode: I kvalitets-registeret over MS-pasienter ved nevrologisk avdeling ved på Oslo universitetssykehus (OUS), identifiserte vi 174 MS-pasienter som startet med immunmodulerende førstelinje MS-behandling for første gang i perioden januar 2011-september 2014. Data ble innhentet ved gjennomgang av pasientenes journaler. Kliniske parametere, data om medikamentbruk, bivirkninger og seponerings-årsaker ble analysert med deskriptiv statistikk. Tid til medikamentbytte første, andre, tredje og fjerde gang for de mest brukte medikamentene ble sammenlignet ved deskriptive analyser og i Kaplan-Meier levetidsanalyser og Log Rank test.

Resultater: Mer enn halvparten (55,2 %) av pasientene startet behandling med Extavia® eller Betaferon® (interferon β -1b), slik LIS-MS spesialistgruppen har anbefalt i studieperioden. Copaxone® (glatirameracetat) var det første MS-medikamentet som ble brukt blant 33,3 % av pasientene, og mindre andeler av pasientene startet med andre preparater. Medikament-valget var begrunnet i journalen, slik retningslinjen sier. I løpet av studieperioden sluttet 59 % av de som startet med Extavia® og 80 % av de som starter med Betaferon® med disse medikamentene. I overkant av 50 % sluttet med det alternative førstelinje medikamentet Copaxone®. Det var ingen signifikant forskjell i behandlingstid mellom Extavia®, Betaferon® og Copaxone®, som gjennomsnittlig var mellom 18 og 24 måneder. Pasientene hadde hyppig kjente bivirkninger av alle tre behandlingene. Det hyppigste var influensa-

symptomer ved Extavia® og Betaferon® (55 %) og reaksjoner på injeksjonsstedet ved Copaxone (53 %). Tilsvarende ble behandlingen avbrutt på grunn av influensa-symptomer i 13 % av tilfellene og på grunn av reaksjoner på innstikks-stedet hos 14 %. Attakker eller endringer på MRI-bilder førte til seponering hos 23 % av pasientene, likt fordelt i disse to behandlingsgruppene. Ønske om å bruke et annet medikament ble angitt som seponeringsårsak hos 22 %, uavhengig av bivirkninger. Tilsammen byttet 64 % av pasientene medikament i løpet av studieperioden minst en gang. Det var også mange pasienter som startet med andre typer medikamenter i løpet av studieperioden (n=229), og de fleste av disse (81,2 %) startet med tablett-behandlinger.

Konklusjon: Studien bekrefter at MS-klinikken på OUS har implementert MS-LIS-anbefalingene, i og med at den største andelen av pasientene startet med Extavia®- eller Betaferon®-injeksjoner. En relativt stor andel begynte med det alternative førstelinje-medikamentet Copaxone®. Medikamentvalgene var begrunnet i journalene, slik instruksjonen tilsier. Pasientene hadde hyppig kjente bivirkninger av disse tre medikamentene. Flertallet sluttet eller skiftet til andre medikamenter i løpet av observasjonsperioden, delvis på grunn av bivirkninger, terapi-svikt eller ønske om å bruke et annet preparat. Man bør derfor vurdere å inkludere kostnader for pasienter og helsevesen ved medikamentbytter i kostnadsanalysene ved LIS-anbefalinger ved MS. En økende andel pasienter startet med perorale medikamenter ved medikament-skiftet, parallelt med at disse kom på det norske markedet. Dette gir støtte til den endrede praksisen som ble innført ved LIS-anbefalingen for 2015, der tablett-behandling med Aubagio® likestilles med injeksjonsbehandling med Extavia®, til tross for at tablett-behandlingen er nesten dobbelt så dyr. Studien støtter også argumenter for større grad av persontilpassede medikamentvalg. Resultater av den pågående fullstendige metodevurderingen vedrørende bruk av legemidler ved MS i Norge vil være avgjørende for fremtidige LIS-anbefalinger for MS-behandling.

Forord og takk

Med min bakgrunn som nevrolog og med behandlingsansvar for multipel sklerose (MS)-pasienter, ønsket jeg at min masteroppgave ved «master of health administration» (MHA)-studiet ved Universitetet i Oslo (UiO) 2014-2015 skulle studere forhold av betydning for dette feltet. MS-behandling er ett av de terapi-områdene innen nevrologien som har utviklet seg mest på få år. Dette er til stor nytte for pasientene som har effekt av de nye medikamentene, samtidig som det gir nye utfordringer til helsevesenet, både av medisinsk og økonomisk art. De nye medikamentene er oftest svært kostbare, og de har ulik bivirkningsprofil. Mer effektive midler er generelt mer kostbare, men har også større risiko for alvorlige bivirkninger. I dette feltet måtte det etableres en legemiddelpolitikk som i størst mulig grad ga «mest mulig helse for pengene», samsvarende med helseøkonomiske idealer og norske retningslinjer for prioriteringer. På denne bakgrunnen ble det utarbeidet Legemiddelinnkjøpsamarbeid (LIS)-anbefalinger for behandling av MS. Jeg ønsket i denne oppgaven å belyse hvordan disse anbefalingene er implementert ved den store MS-klinikken ved Oslo universitetssykehus (OUS), og hvilke konsekvenser denne praksisen har hatt.

I samarbeid med stud. med. Helga Bøe Kleiven startet dette arbeidet sommeren 2014 med gjennomgang av pasient-journaler ved MS-klinikken ved OUS. Jeg veileder Kleiven i arbeidet med hennes studentoppgave ved det Medisinske Fakultet, UiO, der hun skal bruke deler av det samme datasettet i andre analyser. Hun har i det praktiske arbeidet med innsamling av data fra pasient-journalene også fått noe veiledning av overlege og PhD-stipendiat Pål Berg-Hansen, og vi har begge fått generell støtte og oppmuntring av vår MS-forskningsgruppe ved OUS/UiO, spesielt fra seksjonsoverlege Elisabeth Gulowsen Celius. MS-sykepleierne Sandra Lundemo, Håvar Hauger og Siri-Johanne Nilsen har vært svært viktige for den gode oppfølgingen av denne pasient-gruppen og takkes for uvurderlig samarbeid. Jeg takker også avdelingsledelsen ved Nevrologisk avdeling, OUS og Institutt for klinisk medisin, UiO for at jeg fikk permisjon for å gjennomføre MHA-studiet, og UiO for økonomisk støtte. Takk også til førsteamanuensis Tron Anders Moger for kyndig og vennlig veiledning. Sist men ikke minst, takker jeg alle MS-pasientene, som daglig kjemper med denne sykdommen, men som likevel bidrar villig til ulike studier og imponerer med livskunnskap og pågangsmot.

Oslo, mai 2015

Hanne- C. Flinstad Harbo

Innholdsfortegnelse

Sammendrag.....	5
Forord og takk.....	7
Innholdsfortegnelse.....	8
Forkortelser.....	10
1 Bakgrunn for studien.....	11
1.1 Klinikk og epidemiologi ved MS.....	11
1.2 Behandling av MS.....	14
1.3 Finansiering av kostbare MS-legemidler og Legemiddel-innkjøps-samarbeidet.....	16
1.4 Anbefalingene fra LIS-MS-spesialist gruppen.....	17
1.4.1 LIS MS spesialist-gruppe.....	17
1.4.2 LIS-anbefalingen for 2014.....	18
1.4.3 LIS-anbefalingen for 2015.....	19
1.4.4 Innsparinger som følge av MS-LIS-anbefalingene.....	20
2 Formålet med studien.....	21
3 Materiale og metode.....	22
3.1 MS-oppfølgning, behandling og godkjenninger ved OUS.....	22
3.2 Materiale.....	22
3.3 Metode.....	23
3.3.1 Variable.....	23
3.3.2 Statistiske analyser.....	24
4 Resultater.....	25
4.1 Pasienter som startet med immunmodulerende MS-medikamenter.....	25
4.2 Karakterisering av MS-pasientene.....	27
4.3 Varighet av behandlingen og seponering av det første immunmodulerende MS-medikamentet.....	28
4.4 Seponeringsårsaker og bivirkninger ved bruk av det første immunmodulerende MS-medikamentet.....	30
4.4.1 Bivirkninger og angrep under behandlingen.....	30
4.4.2 Årsaker til seponering.....	32

4.5	Valg av andre immunmodulerende medikament.....	32
4.6	Valg av tredje og fjerde immunmodulerende medikament	33
5	Diskusjon.....	34
5.1	Bakgrunn og karakteristika ved studien og studiepopulasjonen	34
5.2	Implementering av Extavia® eller Betaferon® som første MS-medikament som anbefalt av LIS 2011-2014	35
5.3	Hyppige bivirkninger og seponering av LIS-anbefalte MS-medikamenter	37
5.4	Mange byttet medikament innen 1-2 år	39
5.5	Mulige konsekvenser av medikament-skiftene	40
5.6	MS-LIS anbud i et klinisk perspektiv	41
5.7	MS-LIS anbud i et helsepolitisk perspektiv	43
6	Konklusjon	45
7	Referanser.....	46
7.1	Vitenskapelige artikler.....	46
7.2	Nettsteder.....	48
7.3	Brev	49

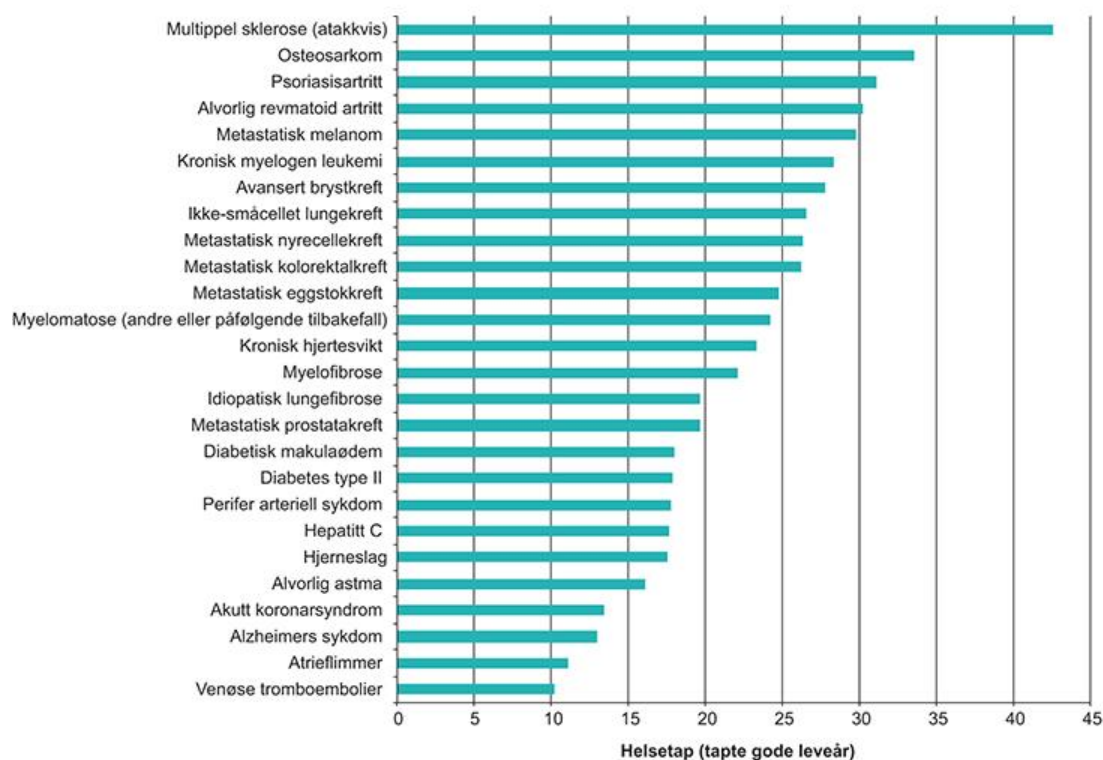
Forkortelser

AHSCT	autolog human stamcelletransplantasjon
CSF	Ryggmargsvæske/cerebrospinalvæske
EBV	Epstein Bar virus
EDSS	expanded disability status scale
HF	helseforetak
H-resept	helseforetak-resept
ISF	innsatsstyrt finansiering
JC virus	John Cunningham virus
LIS	legemiddelinnkjøpsamarbeid
MS	multippel sklerose
MRI	magnetisk resonans imaging
OUS	Oslo universitetssykehus
PP-MS	primær progressiv multippel sklerose
PML	progressiv multifokal leukoencephalopati
REK	regional etisk komité
RHF	regionale helseforetak
RR-MS	atakkvis eller relapsing remitting multippel sklerose
SP-MS	sekundær progressiv multippel sklerose
UiO	Universitet i Oslo

1 Bakgrunn for studien

1.1 Klinikk og epidemiologi ved MS

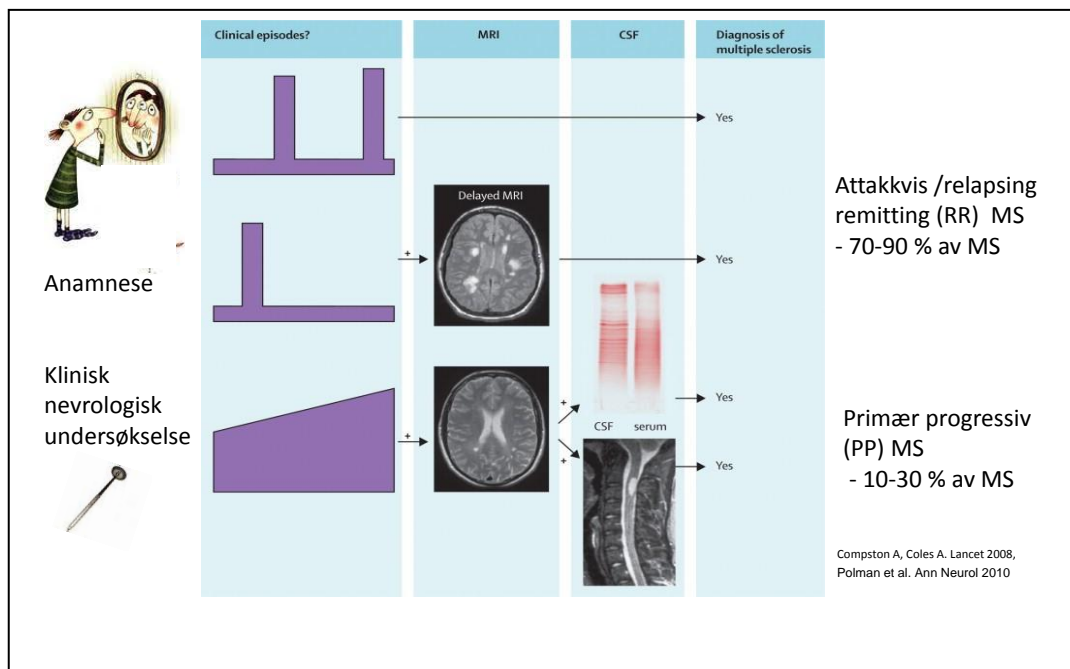
Multipel sklerose (MS) er en kronisk, ofte svingende betennelses-sykdom i det sentrale nervesystemet, som typisk starter i ung voksen alder og er mer enn dobbelt så hyppig hos kvinner som menn (Compston, 2005). MS er en av de vanligste nevrologiske sykdommene i vår del av verden, og nye studier viser at det er over 10 000 MS-pasienter i Norge (Berg-Hansen et al., 2014). I et helseøkonomisk perspektiv er MS en av de mest ressurskrevende diagnosene i den vestlige verden (Svensson and Fajutrao, 2014). Siden sykdommen rammer unge voksne og kan gi alvorlige handicap men moderat forkortet levetid, er det estimerte helsetapet oftest stort (figur 1) (NOU, 2014-12).



Figur 1: Attakvis multipel sklerose (MS) har et estimert helsetap på 43 gode leveår, det høyeste av en rekke medisinske tilstander (figur fra NOU 2014:12 Åpent og rettferdig-prioriteringer i helsetjenesten, basert på NICE 2014b Illustrative technology appraisal list and QALY shortfall).

Ved MS utvikles forverring (atakker) oftest subakutt over dager, og resulterer i forbigående eller vedvarende utfall i nevrologiske funksjoner, avhengig av hvor i det sentrale nervesystemet sykdoms-prosessen blusser opp. Vanlige symptomer er for eksempel synsforstyrrelser, lammelser, følelsesforstyrrelser, smerter, ustøhet og problemer med vannlating. I tillegg er det etterhvert erkjent at unormal tretthet (fatigue) og noe grad av kognitive vansker er svært vanlig ved MS, også tidlig i sykdomsforløpet (Nygaard et al., 2015).

MS-diagnosen kan stilles klinisk når det er evidens for affeksjon av det sentrale nervesystemet med multiplisitet i tid og sted. MS-diagnosen kan kun stilles når andre diagnoser er utelukket (McDonald et al., 2001, Polman et al., 2011). Før diagnosen stilles gjør man derfor rutinemessig magnetisk resonans imaging (MRI)-undersøkelser av hjernen og ofte av ryggmargen. I Norge gjør vi rutinemessig også undersøkelser av ryggmargsvæsken (figur 2). MRI viser vanligvis flere betennelses- og demyeliniserende forandringer med typiske lokalisasjoner hovedsakelig i hvit substans i det sentrale nervesystemet. Ryggmargsvæsken (CSF) viser i de fleste tilfellene tegn på betennelse (inflammasjon) i form av lett forhøyet antall hvite blodlegemer og oligoklonale «bånd» (korresponderer med ulike antistoffer) ved elektroforese (Compston and Coles, 2008).



Figur 2: MS-diagnosen stilles klinisk basert på anamnese og klinisk nevrologisk undersøkelse og med støtte i typiske funn ved MRI-undersøkelser av hjerne og eventuelt ryggmarg og ryggmargsvæske-undersøkelser (figur adaptert etter Compston & Coles, Lancet 2008).

Tidlig i sykdomsforløpet er den inflammatoriske komponenten sentral i sykdomsutviklingen, men årsaken til inflammasjonen er ikke sikkert kjent. Forskning så langt gir ikke støtte for at virus eller bakterier er direkte involvert i inflammasjonen, men at et uheldig samvirke mellom arvelige og miljømessige faktorer utløser inflammatoriske prosesser i det sentrale nervesystemet (Gourraud et al., 2012). Sykdommen kategoriseres derfor som autoimmun, selv om det ikke er kjent noe autoantigen som starter den immunologiske prosessen. Man antar videre at den inflammatoriske komponenten over tid leder til mer permanent nerveskade og aksonal degenerasjon (Friese et al., 2014). Blant miljømessige risikofaktorer er det best evidens for at lavt vitamin D-nivå gjennom oppveksten, Epstein Bar virus (EBV) infeksjon og røyking øker risikoen moderat for å utvikle MS (Ascherio and Munger, 2007a, Ascherio and Munger, 2007b). Det er også gjort omfattende studier av genetiske risikofaktorer, som nå har påvist ca. 200 gen-varianter som også gir litt økt risiko for MS (IMSGC, 2011, IMSGC, 2013). Den største risikoen er knyttet til gen-varianten HLA-DRB1*1501, som forekommer hos ca.60 % av MS-pasienter og 30 % av den europeiske befolkningen (Gourraud et al., 2012). Det er en avtagende nord-sør gradient vedrørende forekomsten av MS på den nordlige halvkule, som samsvarer med at MS forekomsten påvirkes både av arvelige og miljømessige faktorer (Berg-Hansen et al., 2014, Simpson et al., 2011).

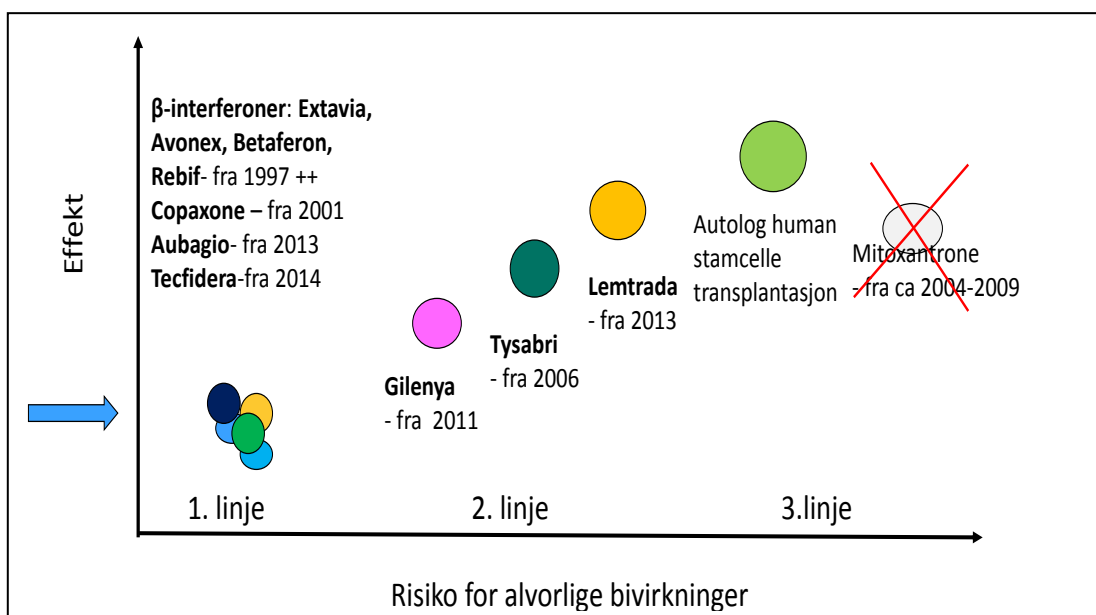
Den inflammatoriske aktiviteten i det sentrale nervesystemet ved MS korresponderer med kliniske angrep, slik det kan dokumenteres ved MRI-undersøkelser ved angrepsvis eller relapsing remitting (RR-MS). Et angrep er en klinisk forverring som utvikler seg over timer eller dager med symptomer som korrelerer til hvor den inflammatoriske prosessen blusser opp. Symptomene går vanligvis tilbake over noe tid, men bedringen kan vanligvis fremskyndes ved kortvarig behandling med steroider. Noen pasienter har svært aktiv sykdom som preges av mange angrep, men gjennomsnittlig har RR-MS pasienter ett angrep mellom en gang per år og en gang hvert annet år (Weinshenker et al., 1989). Risikoen for angrep kan reduseres ved bruk av bestemte immunmodulerende medikamenter, de såkalte «bremsemedisinene».

Senere i forløpet (ved sekundær progressiv (SP) MS) eller fra start ved primær progressiv (PP) MS, er aksonskade og sentralnervøs atrofi mer fremtredende. Klinisk preges disse tilstandene av en relativt langsom progresjon av kliniske symptomer. Det vanligste ved primær progressiv MS er gradvis forverring av gangfunksjonen. Skillet mellom angrepsvis og progressiv MS er klinisk viktig, fordi det kun er ved angrepsvis MS og MS med aktiv

inflammatorisk affeksjon at de immunmodulerende MS-medikamentene har dokumentert effekt (Compston and Coles, 2008). I et 15 års-perspektiv får mer enn halvparten av MS-pasientene gangproblemer (Weinshenker, 1995). Mange har etter relativt få år problemer med å være i fullt arbeid. I og med at MS oftest starter i ung voksen alder, fører MS ofte til et betydelig helsetap (figur 1) (NOU, 2014-12).

1.2 Behandling av MS

I løpet av de siste ca. 20 årene har såkalte «bremse-medisiner» eller immunmodulerende medikamenter blitt tilgjengelig for behandling av attackvis MS (Freedman et al., 2014). Disse påvirker den inflammatoriske komponenten av sykdommen og reduserer risikoen for angrep og utviklingen av sentralnervøse forandringer på MRI-bilder. Det er i dag dessverre ingen holdepunkter for at noen av de tilgjengelige immunmodulerende midlene påvirker den progressive formen for MS. PP-MS pasienter tilbys etter retningslinjene derfor i dag kun symptomatisk behandling.



Figur 3: Immunmodulerende behandlinger ved MS som brukes i Norge fra 1997 og til i dag, kategorisert etter forventet effekt av behandlingen og risiko for alvorlige bivirkninger. (Utarbeidet på bakgrunn av behandlingsstudier av de ulike medikamentene, jfr. review (Freedman et al., 2014) og <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/nasjonal-faglig-retningslinje-for-diagnostikk-attakk-og-sykdomsmodifiserende-behandling-av-multippel-sklerose>).

Ved attackvis MS behandler man attackene med kortison-kur dersom attackene medfører funksjonssvikt (Myhr, 2010). Kortison bremser utviklingen av attacket, men det er ikke

dokumentert effekt på sykdommen på lengre sikt. Derfor var det et stort fremskritt da immunmodulerende midler for bruk ved MS kom på markedet (IFNB-MS-Study-Group, 1993). Siden dette har vi frem til i dag (2015) fått ti immunmodulerende medikamenter tilgjengelig for bruk i Norge (figur 3). I tillegg er det helt nylig etablert tilbud om autolog human stamcelletransplantasjon (AHSCT) ved svært alvorlig attackvis MS (<http://www.dagensmedisin.no/nyheter/forste-norske-retningslinjer-for-stamcellebehandling-ved-ms-/>). Mitoxantrone® ble benyttet en periode fra ca. 2004, til vel så effektive og tryggere medikamenter kom på markedet. Mitoxantrone® brukes sjelden i dag på grunn av risiko for alvorlige bivirkninger som kardiomyopati, leukemi og infertilitet. Generelt øker risikoen for alvorlige bivirkninger jo mer effektivt medikamentet er (Ontaneda et al., 2014). I tillegg kommer vanlige, velkjente og ofte plagsomme bivirkninger, som influensalignende symptomer ved starten av behandling med interferon-β (IFNB-MS-Study-Group, 1993, PRISMS-StudyGroup, 1998) og lokale hudreaksjoner ved injeksjon av glatiramer-acetat (Johnson et al., 1995).

Figur 3 gir en oversikt over når de ulike medikamentene ble godkjent for bruk i Norge, og rangerer disse i forhold til forventet effekt av behandlingen og risiko for mer eller mindre alvorlige bivirkninger (for oppsummering om norske forhold, se (Myhr, 2010)). Effekt- og risiko-estimaterne er basert på gjennomsnittstall fra store internasjonale medikament-studier (Freedman et al., 2014). Slike estimater har gitt grunnlag for at man har rubrisert MS-medikamentene i første-, andre- og tredje-linje behandling. Denne inndelingen er også benyttet i de nasjonale retningslinjer for behandling av MS (<https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/nasjonal-faglig-retningslinje-for-diagnostikk-attakk-og-sykdomsmodifiserende-behandling-av-multippel-sklerose>). Imidlertid er det ikke publisert oppdaterte nasjonale retningslinjer for MS-behandling siden 2011. De nye MS-midlene som ble godkjent i Norge i henholdsvis 2011 (Gilenya®, det første perorale MS-medikamentet), 2013 (Aubagio® (peroral) og Lemtrada® (intravenøs)) og 2014 (Tecfidera® (peroral)) er enda ikke tatt inn i de offisielle nasjonale retningslinjene. Det pågår for tiden en fullstendig metodevurdering vedrørende bruk av legemidler ved MS i Norge (<https://nyemetoder.no/metoder/fullstendig-metodevurdering-multippel-sklerose-ms>). En revidert versjon av de nasjonale retningslinjene skal være planlagt utgitt når denne metodevurderingen er gjennomført (personlig meddelelse, E. G. Celius). Imidlertid er gjennom publiserte studier og internasjonale og nasjonale møter etablert en konsensus som

rangerer medikamentene som vist i figur 3. Denne rangeringen er nyttig for legene som i sin daglige praksis skal anbefale medikamenter til den enkelte pasient.

Ut fra eksisterende publikasjoner har førstelinje-behandling moderat effekt på attack-raten; det er dokumentert rundt 30 % attack-reduksjon ved Extavia®, Betaferon®, Rebif®, Copaxone® og Aubagio®, og disse ansees som likeverdige med hensyn på effekt og risikoprofil (Freedman et al., 2014). Gilenya®, Tysabri® og Lemtrada® kategoriseres som andre linje medikamenter. Disse har henholdsvis ca. 60 %, 70 % og nærmere 80 % attack-reduksjon, men alle tre medikamentene har potensielt alvorlige bivirkninger. De alvorligste er at Gilenya® kan gi blodtrykk- og hjerterytmeforstyrrelser (Paolicelli et al., 2015). Tysabri® gir risiko for den livstruende tilstanden progressive multifokal leukoencephalopati (PML) som er forårsaket av JC-virusinfeksjon (Tur and Montalban, 2014). Lemtrada® gir risiko for stoffskifte-forstyrrelser, trombocytopeni og nyresvikt (Montalban et al., 2014). Dette tilsier at man må gjøre nøye individuelle medisinske vurderinger av hver enkelt pasient ved oppstart av immunmodulerende midler ved MS (Freedman et al., 2014).

1.3 Finansiering av kostbare MS-legemidler og Legemiddel-innkjøps-samarbeidet

I 2006 fikk de regionale helseforetakene (RHFene) finansieringsansvaret for enkelte legemidler som administreres utenfor sykehus (St.prp. nr. 1 2005-2006). Dette gjaldt utvalgte biologiske legemidler som er sammenlignbare med legemidler som administreres i sykehus. Legemidlene som administreres utenfor sykehus forskrives på resept til den enkelte pasient og hentes ut på valgfritt apotek. De selvadministrerte legemidlene fullfinansieres av RHFene, og de fikk navnet ”H-resept legemidler” (helseforetaks-resepter). For at de pasientadministrerte H-resept legemidlene ikke skulle bli holdt utenfor innsatsstyrt finansiering (ISF)-ordningen, ble det i 2009 etablert en egen finansieringsordning for disse. Departementet bestemte at MS-legemidler også skulle inngå i denne finansieringsordningen. Videre ble det i 2010 etablert en tilsvarende finansieringsløsning for poliklinisk behandling med visse kostbare legemidler (<https://helsedirektoratet.no/publikasjoner/helhetlig-finansiering-legemidler-kartleggingsrapport>).

Legemiddelinnkjøpsamarbeid (LIS) ble etablert allerede i 1995. RHFene inngikk i 2007 en samarbeidsavtale vedrørende legemiddelinnkjøp til helseforetakene. Avtalene administreres

av LIS-sekretariatet. Formålet for LIS er å legge grunnlag for avtaler for kjøp og levering av legemidler og andre apotekvarer etter oppdrag fra helseforetak, slik at kostnadene kan reduseres (<http://www.lisnorway.no/>). LIS eies av helseregionene og får oppdrag fra alle offentlige sykehus. De administrerende direktørene i RHFene har vedtatt å benytte LIS-anbefalinger som instruks i egne helseforetak. Instruksen betyr at rimeligste alternativ skal velges blant likeverdige behandlinger. LIS innhenter hvert år tilbud på alle legemidler som anvendes, og de administrerte i 2014 over 7 400 avtaler. Både immunmodulerende MS-medikamenter og biologiske midler ved behandling av reumatoid artritt har vært viktige områder for LIS, fordi disse legemidlene er svært kostbare og samlet utgjør ca. 53 % av helseforetakenes totale legemiddelutgifter (<http://www.lisnorway.no/>).

1.4 Anbefalingene fra LIS-MS-spesialist gruppen

1.4.1 LIS MS spesialist-gruppe

Helseregionene oppnevner på åremål fagpersoner til LIS-MS spesialistgruppen, som fra 2007 har utlyst og vurdert anbudene på immunmodulerende MS-medikamenter. Gruppen består av fagpersoner som arbeider i ulike norske helseregioner og som har spesiell erfaring med MS. En andel av disse fagfolkene sitter også i utvalget som foreslår nasjonale retningslinjer for MS-behandling på oppdrag fra Helsedirektoratet (<http://www.helsedirektoratet.no/publikasjoner/nasjonale-faglige-retningslinjer-for-diagnostikk-attakk--og-sykdomsmodifiserende-behandling-av-multippel-sklerose/Sider/default.aspx>). Disse retningslinjene er utarbeidet på grunnlag av internasjonal litteratur og kontakt med internasjonale nettverk av MS-eksperter.

LIS-MS spesialistgruppen gir anbefalinger om preparatvalg som baseres på de nasjonale retningslinjene for MS-behandling og ut fra kostnadsberegninger basert på godkjente indikasjoner og anbefalte doseringer. Anbefalingen gjelder for oppstart av behandling og ved indikasjon for endring i pågående behandling. Laveste gjennomsnittlige behandlingstkostnad skal gi grunnlag for preparatvalg når medikamentene anses om likeverdige og det ikke foreligger medisinske forhold som tilsier at man bør avvike fra anbefalingen. Avvik fra anbefalingene skal begrunnes og dokumenteres i pasientens journal. Behandling skal gjennomføres etter nasjonale faglige retningslinjer.

Siden LIS-MS-spesialist-gruppen ble etablert, har interferon β -1b injeksjons-preparat vært anbefalt førstevalg ved start eller skifte av førstelinje immunmodulerende behandling ved MS i Norge. Extavia® ble anbefalt av LIS MS-spesialistgruppen som førstevalg av MS-medikamentene i 2011, 2013 og 2014, mens Betaferon® ble anbefalt i 2012. Dette er ekvivalente medikamenter til selv-injeksjon som har samme virkestoff og bivirkningsprofil, men de to produktene markedsføres av ulike firma og er litt ulikt priset (tabell 1).

1.4.2 LIS-anbefalingen for 2014

Alle de nevnte «bremsemedisinene» ved MS er kostbare. Beregnede behandlings- og legemiddelkostnader basert på anbud som LIS mottok i 2014 vises i tabell 1. Ett års legemiddel-forbruk for en MS-pasient kostet altså i 2014 mellom ca. 57.000 og 160.000 kroner (apotekenes utsalgspris, angitt av LIS). I tillegg kommer kostnader for gjennomføringen av behandlingen. Den årlige totale behandlingskostnaden for de to første årene for førstelinje MS-behandling ble estimert av LIS i 2014 til å være mellom ca. 76.000 og 170.000 kroner (tabell 1). Om man anbefaler at MS-pasienter starter med et kostbart eller mer rimelig medikament vil derfor ha store helseøkonomiske konsekvenser.

Tabell 1: Behandlings- og legemiddelkostnad (apotekenes utsalgspris) i 2014 av førstelinje MS-medikamenter beregnet av LIS (kilde: www.lisnorway.no). På grunn av laveste pris og antatt likeverdig effekt ble Extavia® anbefalt i 2014.

Legemiddel	Årlig behandlingskostnad 2 første år	Årlig legemiddel- kostnad
Interferon beta-1b (Extavia®)	Kr 76 150	Kr 56 884
Interferon beta-1b (Betaferon®)	Kr 80 122	Kr 60 260
Glatirameracetat (Copaxone®)	Kr 98 681	Kr 87 131
Interferon beta-1a (Avonex®)	Kr 111 957	Kr 92 691
Teriflunomide (Aubagio®)	Kr 115 288	Kr 105 080
Interferon beta-1a (Avonex®)	Kr 116 944	Kr 97 678
Interferon beta-1a (Rebif®) RebiSmart	Kr 119 230	Kr 99 964
Interferon beta-1a (Rebif®) 44 mcg	Kr 135 022	Kr 115 756
Dimethyl fumarat (Tecfidera®)	Kr 170 544	Kr 161 232

LIS oppga altså i 2014 i begrunnelsen for sine anbefalinger to ulike estimater for behandlingskostnadene; årlige medikament-kostnader basert på legemiddelfirmaenes anbud og årlig totale behandlingskostnader de to første årene av behandling. LIS skrev i sitt brev til Helseforetakene datert 27. februar 2014 at følgende tilleggskostnader for helseforetakene er tillagt tilbudsprisen for medikamentet ved beregning av årlig totale behandlingskostnad de to første behandlingsårene (tabell 1):

- Analyser av nøytraliserende antistoffer mot interferon β -1a og -1b og natalizumab
- Infusjonskostnader (Helsedirektoratets sats for 2014)
- Øyeundersøkelse (ved Gilenya®-behandling)
- Legekontroller i form av to legekonsultasjoner
- Blodprøver, inkludert antistoffanalyser mot John Cunningham virus (JCV) og varicella-zoster virus
- Oppstartskostnader for Gilenya® (EKG og blodtrykks-overvåkning)
- MRI-undersøkelse inklusiv kontrast en gang per år
- Reisekostnader per sykehusbesøk - to ganger årlig

1.4.3 LIS-anbefalingen for 2015

På bakgrunn av mottatte tilbud på immunmodulerende MS-medikamenter for 2015 har LIS for første gang anbefalt både Extavia® (injeksjon) og Aubagio® (tabletter) som førstevalg på like fot som førstelinjebehandling (LIS sitt brev til Helseforetakene februar 2015). Denne anbefalingen for 2015 er gitt til tross for at legemiddel-prisen på Aubagio® er betydelig høyere (105.080 kroner) enn Extavia® (60.061). Det er ikke angitt begrunnelse for likestilling av disse medikamentene i LIS-anbefalingen for 2015 i brevet til RHFene. Men det er nærliggende å anta at man finner det vanskelig å anbefale bare et injeksjonspreparat (Extavia®) når det er tilgjengelig en tablett-behandling (Aubagio®) som har likeverdig effekt. Punktene som ble nevnt i anbefalingsbrevet i 2014 for beregning av gjennomsnittlig totale behandlingskostnad (nevnt i avsnittet over) er ikke nevnt i anbefalingen i 2015. Den type kostnadsberegning som ble gjort ved LIS-anbefalingen i 2014, ser altså ikke ut til å være gjort eller vektlagt ved anbefalingen i 2015.

Tabell 2: Priser innhentet av LIS for 2015 for førstelinjebehandling ved MS. Extavia® (injeksjon) og Aubagio® (tabletter) anbefales som førstevalg på like fot.

Legemiddel	Årlig legemiddel-kostnad
Interferon beta-1b (Extavia®)	Kr 60 061
Interferon beta-1b (Betaferon®)	Kr 66 315
Glatirameracetat (Copaxone®)	Kr 87 131
Teriflunomide (Aubagio®)	Kr 105 080
Dimethylfumarat (Tecfidera®)	Kr 168 208

1.4.4 Innsparinger som følge av MS-LIS-anbefalingene

Siden oppstart av LIS-samarbeidet er det spart inn meget store medikament-kostnader ved immunmodulerende behandling ved MS (tabell 3). Ved sammenligning av legemiddel-kostnadene ved de mest brukte første- og andre-linje MS-medikamentene i 2008 og 2014, er det spart inn mellom 18 % og 50 % av kostnadene. Den største prisreduksjonen gjelder medikamentene som har vunnet anbudene i 2007-2014 (Extavia® og Betaferon®), som er redusert i pris med henholdsvis 50 % og 47 %. Men også de mer kostbare andre linje medikamentene Tysabri® og Gilenya® har hatt en betydelig nedgang i prisen, henholdsvis på 18 % og 23 %.

Tabell 3: Innsparing av legemiddel-kostnader ved MS-medikamenter som følge av LIS-arbeidet. (Kilde: LIS ved leder Torfinn Aanes, foredrag ved MHA, UiO 28.10.2104)

Prisutvikling MS-legemiddelkostnad	Årskostnad 2008	Årskostnad 2014	Endring
Interferon beta-1b (Extavia®)	114 245	56 884	-50 %
Interferon beta-1b (Betaferon®)	114 245	60 856	-47 %
Glatirameracetat (Copaxone®)	113 365	87 131	-23 %
Interferon beta-1a (Avonex®)	113 853	92 691	-19 %
Interferon beta-1a (Rebi Smart)	164 444	99964	-39 %
Natalizumab (Tysabri®)	224 653	185 139	-18 %
Fingolimod (Gilenya®)	253 431	196 630	-23 %

2 Formålet med studien

Formålet med studien var å evaluere implementering og konsekvenser av LIS-anbefalinger for MS-pasienten ved en av Norges største MS-klinikker. Vi ønsket å belyse ulike sider av denne legemiddel-politikken, med fokus på konsekvenser for pasientene og for oppfølgingen i spesialisthelsetjenesten. En slik studie har tidligere ikke vært utført i Norge, og den antas å kunne ha betydning for videre LIS-anbefalinger ved MS og implementering av disse.

Ved OUS har vi erfart en del utfordringer med å starte behandling med interferon β -1b (Extavia®/Betaferon®) som førstevalgs MS-medikament, slik det ble anbefalt av LIS til og med 2014. Ikke bare kan det foreligge «spesielle forhold som kan påvirke legemiddelvalg hos individuelle pasienter», slik det nevnes i MS-LIS avtalene; brukervennlighet, pasientens evne til å håndtere preparatet, injeksjonshyppighet, bivirkningsprofil og belastning ved reiser til behandlingssted. Enkelte pasienter ønsker ikke eller bør ikke av andre grunner bruke det aktuelle medikamentet. For eksempel bør man unngå interferon-preparater om pasienten har en annen autoimmun sykdom eller har tendens til depresjon. Pasienten kan også ha lest eller hørt om forhold ved medikamentene som gjør at de ikke ønsker å følge anbefalingen. Personlige ønsker om å unngå injeksjons-preparater ble for alvor gjeldende etter at tablett-alternativer ble tilgjengelig fra og med 2011. I tillegg opplever en del pasienter uholdbare bivirkninger eller terapi-svikt på anbefalt medikament. Dette resulterer i ekstra bry og plager for pasienten og ekstra arbeid og kostander for helsetjenesten ved bytte («switch») til annet medikament.

På denne bakgrunnen ønsket vi å analysere følgende:

- I hvilken grad har LIS-anbefalingene ved MS blitt implementert de senere årene ved OUS Ullevål?
- Hvor lenge fortsetter pasientene med medikamentet som anbefales av LIS?
- Hvorfor skifter en del av pasientene medikament?

I lys av resultatene som fremkom, ville vi så diskutere denne legemiddel-politikken i et klinisk og helsepolitisk perspektiv.

3 Materiale og metode

3.1 MS-oppfølging, behandling og godkjenninger ved OUS

Nevrologisk avdeling ved OUS Ullevål har hovedansvaret for diagnostisering og behandling av MS-pasienter i vår region. OUS Ullevål følger mer enn 1000 MS-pasienter, de fleste ved regelmessige polikliniske kontroller og ved behov ved innleggelse i avdelingen. Pasientenes situasjon og effekt av behandlingene vurderes fortløpende. I tillegg diagnostiseres det 40-50 nye pasienter som har MS ved OUS Ullevål hvert år (Smestad, 2008). Disse blir fulgt med relativt hyppige kontroller de første årene (ofte 3-4 kontroller per år), spesielt med hensyn på oppstart og oppfølging av den mest effektive behandlingen for den enkelte pasient. Oppfølgingen organiseres av nevrologer med spesiell kompetanse innen MS, men konsultasjonene utføres av de fleste av avdelingens leger. Vår poliklinikk har ansatt sykepleiere som har spesiell kompetanse og erfaring med MS-behandling. De medisinske kontrollene og behandlingene gjøres overveiende ved polikliniske konsultasjoner.

Vi har gjennom Nevrologisk avdeling OUS Ullevål sitt kliniske kvalitets-register for MS og vårt MS-forskningsregister, som begge er godkjent av sykehusets personvernombud og regional etisk komité (S-08243a), oversikt over de MS-pasientene som starter med immunmodulerende behandling ved Ullevål. Søknad til Regional etisk komité (REK) Helse Sør-Øst om dette master-prosjektet ble sendt i desember 2014 med anmodning om tillatelse til å gjennomføre denne studien, med bruk av data fra det godkjente kvalitets-registeret samt gjennomgang av journalene til de aktuelle pasientene. REK Helse Sør-Øst betraktet studien som en kvalitets-studie som ikke trengte REK-godkjenning, og de hadde ingen innsigelser.

3.2 Materiale

I det kliniske kvalitets-registeret ved Nevrologisk avdeling OUS var det registrert totalt 176 MS-pasienter som i perioden januar 2011 til september 2014 startet med førstelinje immunmodulerende MS-behandling som første behandling. I tillegg viste vårt register at 229 pasienter i samme periode startet med andre immunmodulerende MS-medikamenter, både nye førstelinje tablett-behandlinger og annenlinje immunmodulerende behandling (figur 3). Disse

gruppene overlapper noe (se under resultater), og inkluderer totalt alle MS-pasientene som startet eller skiftet MS-behandling ved poliklinikken på Ullevål i denne perioden. Dette materialet inkluderer imidlertid *ikke* MS-pasienter som fortsatt var i behandling med det samme MS-medikamentet gjennom vår studie-periode, om dette var startet før januar 2011. For eksempel er MS-pasienter som startet behandling med Tysabri før 2011, og som ikke skiftet til annen behandling i perioden januar 2011- september 2014, ikke med i dette materialet.

Vi gjennomgikk våren og høsten 2014 i detalj journalene til de 176 pasientene som hadde startet med immunmodulerende behandling for første gang i perioden januar 2011-september 2014. Vi registrerte relevant informasjon fra journalene til pasientene frem til og med september 2014 (registrerte variable omtales i neste avsnitt). To pasienter viste seg å ikke ha startet behandlingen, selv om dette var planlagt. Tilsammen var det derfor 174 pasienter som ble inkludert i de påfølgende analysene.

Dataene ble lagret i en Excel-database (Microsoft Excel 2010) på MS-forskningsgruppen forsknings-server på OUS, som er godkjent av personvernombudet. Dataene ble deretter avidentifisert, og koden ble lagret separat og kun med tilgang for prosjekt-ledelsen.

3.3 Metode

3.3.1 Variable

Vi registrerte følgende variable fra pasientenes journal:

1. **Bakgrunns-variable:** kjønn, alder i 2014, alder ved diagnose, sykdomsforløp.
2. **Sykdomsaktivitet i form av angrep** før og under behandlingen med de ulike medikamentene i perioden januar 2011- september 2014. Denne variabelen ble i denne oppgaven brukt som et mål på effekt av behandlingen. Vi registrerte også om legene i journalene anga **sykdomsaktivitet målt ved MRI-forandringer** som årsak til seponering av et medikament.
3. **Immunmodulerende MS-medikamenter brukt** i perioden januar 2011- september 2014; første medikament, andre medikament, tredje medikament, og evt. fjerde medikament.

4. **Bivirkninger** i perioden januar 2011- september 2014 angitt av pasient eller lege og rapportert i journalene.
5. **Seponeringsårsaker** i perioden januar 2011- september 2014 angitt av behandlende lege i journalene.

3.3.2 Statistiske analyser

Statistiske analyser ble utført ved bruk av IBM SPSS statistics versjon 22. Deskriptiv statistikk for variablene nevnt ovenfor er vist som antall og prosent for kategoriske variabler, og som gjennomsnitt og standardfeil for kontinuerlige variabler. Da medikamentvalget i henhold til de nasjonale retningslinjene for immunmodulerende MS-behandling ikke påvirkes av kjønn og alder, er analysen av medikamentvalg ikke korrigert for disse variablene.

Extavia® og Betaferon® inneholder det samme virkestoffet (Interferon β -1b) og betraktes som likeverdige med hensyn på effektivitet og bivirkninger, og ett av disse preparatene er anbefalt av LIS som førstevalg i hele studieperioden. Derfor ble disse medikamentene slått sammen til én gruppe i analysen av bivirkninger og angrep under behandlingen.

I tillegg ble en variabel for tid til det første medikamentskifte eller sensurering (studieslutt) konstruert for alle pasienter for det første medikamentet som ble brukt i studieperioden. Denne variabelen ble brukt til å analysere varigheten av behandling og forskjeller i tid til medikamentskifte for de hyppigst brukte første medikamentene ved hjelp av Kaplan-Meier overlevelseskurver samt log-rank test. For det andre, tredje og fjerde medikamentet som ble brukt av pasientene i studieperioden, ble antallet som brukte de ulike medikamentene for lite til at denne metoden kunne benyttes. Deskriptiv statistikk om andelen av pasientene som skiftet medikament andre og tredje gang er likevel oppgitt.

4 Resultater

4.1 Pasienter som startet med immunmodulerende MS-medikamenter

Vi identifiserte 176 pasienter i vårt register over pasienter som for første gang skulle starte med første linje immunmodulerende behandling for MS ved Nevrologisk avdeling OUS i perioden januar 2011-september 2014. Det viste seg at to pasienter likevel ikke hadde startet slik behandling. De følgende analysene ble gjort blant de gjenværende 174 pasientene (tabell 4).

Over halvparten (55,2 %) av alle pasientene startet med et av de LIS-anbefalte førstelinjemedikamentene Extavia® eller Betaferon® i løpet av 2011 til september 2014. Tre av disse årene var Extavia® anbefalt førstevalg (2011, 2013 og 2014), og 35,1 % av pasientene startet med denne behandlingen i løpet av studieperioden. Omtrent like mange (33,3 %) pasienter startet med Copaxone® i samme periode. Betaferon® ble anbefalt av LIS i 2012, og ble startet hos 20,1 % av pasientene i løpet av hele perioden. Noe få pasienter startet med Axonex® eller Rebif®.

Tabell 4 : Fordeling av første immunodulerende MS-medikament som ble tatt i bruk av MS-pasientene januar 2011-september 2014

Førstelinje MS-medikamenter som ble startet som første valg fra januar 2011 til september 2014	n=174 (%)
Avonex® (Interferon β -1a)	15 (8,6)
Betaferon® (Interferon β -1b)	35 (20,1)
Extavia® (Interferon β -1b)	61 (35,1)
Copaxone® (Glatirameracetat)	58 (33,3)
Rebif® (Interferon β -1a)	5 (2,9)

Andelen pasienter som i samme periode startet med andre immunmodulerende MS-medikamenter (n=229) er til sammenligning vist i tabell 5. De aller fleste av disse pasientene hadde tidligere brukt førstelinje medikamenter (figur 3). Det vil si at de fleste av pasientene som inngår i tabell 5, inngår også i tabell 4, men de skiftet på til annenlinje medikament i løpet av studieperioden (se også tabell 9 for mer detaljer om dette). Spesielt er det verdt å merke seg den store andelen (76 %) av pasientene som startet med Gilenya® (tilgjengelig fra 2011) eller Aubagio® (tilgjengelig fra 2013), som begge er tablett-behandlinger.

Tabell 5: Fordeling av andre MS-medikamenter som ble startet januar 2011-september 2014

Andre MS-medikamenter som ble startet i perioden januar 2011 til september 2014	n= 229 (%)
Aubagio® (Teriflunomid, tilgjengelig fra 2013)	74 (32,3)
Gilenya® (Fingolimod, tilgjengelig fra 2011)	101 (44,1)
Lemtrada® (Alemtuzumab, tilgjengelig fra 2013)	7 (3,1)
Mitoxantron® (Novantrone, kun brukt i 2011 og 2012)	7 (3,1)
Tecfidera® (Dimethyl fumarat, tilgjengelig fra 2014)	11 (4,8)
Tysabri® (Natalizumab, tilgjengelig fra 2006)	28 (12,2)

Totalt var det altså 403 pasienter som startet eller skiftet til immunmodulerende MS-medikamenter i studieperioden januar 2011 til september 2014 (tabell 4 og tabell 5). Dette tilsvarer at 13 pasienter gjennomsnittlig startet med eller skiftet til et nytt MS-medikament hver måned ved MS-poliklinikken ved OUS. Alle disse pasientene vil på forhånd ha vært til konsultasjon minst en gang hos lege ved nevrologisk poliklinikk OUS, og de har også hatt en eller flere kontakter med MS-sykepleierne for informasjon, instruksjon og blodprøvetaking. I tillegg utføres det ved MS-poliklinikken rutinemessig kontroll hos sykepleier (oftest med blodprøver) med 1-3 måneders intervaller etter oppstart av behandlingen, samt kontroll hos lege hver 3-6 måned av disse pasientene.

4.2 Karakterisering av MS-pasientene

For å evaluere om behandlingen ble startet i samsvar med de nasjonale retningslinjene (<http://www.helsedirektoratet.no/publikasjoner/nasjonale-faglige-retningslinjer-for-diagnostikk-attakk--og-sykdomsmodifiserende-behandling-av-multippel-sklerose/Sider/default.aspx>), ønsket vi å analysere kliniske karakteristika ved pasient-gruppen som for første gang startet med immunmodulerende MS-medikamenter (tabell 6).

Tabell 6: Kliniske og demografiske bakgrunnsvariabler for ved pasient-gruppen som for første gang startet med immunmodulerende MS-medikamenter

	n=176 (%)	Gjennomsnitt (SD*)
Kvinner	128 (72,7)	
Alder høst 2014		38,5 (10)
Diagnosetidspunkt		
2011-2014	127 (72,2)	
1992-2011	49 (27,8)	
Alder ved diagnose		34,3 (9)
Sykdomsforløp		
RR-MS	159 (90,3)	
SP-MS med attack	4 (2,3)	
usikkert forløp	13 (7,4)	
Attakker siste året før behandlingsstart		
0	4 (2,3)	
1	110 (62,5)	
2	37 (21,0)	
3	5 (2,8)	
ukjent	20 (11,4)	
*SD: Standard avvik		

Hele 90 % av pasientene ble bekreftet å ha atakktvis MS (RR-MS), mens noen få hadde usikkert sykdomsforløp eller SP-MS med attakker (tabell 6). Pasientgruppen inkluderte ca. tre ganger flere kvinner enn menn, omtrent som forventet utfra at MS-forekomsten er kjent å være hyppigere hos kvinner enn menn (Celius and Smestad, 2009). Pasientene hadde en gjennomsnittsalder på 38,5 år. Dette skulle tilsi at de fleste hadde fått MS-diagnosen noen få

år tidligere, i og med at gjennomsnittlig debutalder er estimert til å være rundt 32 år (Smestad et al., 2008). Denne antagelsen ble bekreftet ved at 72 % av pasientene viste seg å ha blitt diagnostisert i perioden 2011-2014 (tabell 6).

Videre viste analysene av attack-forekomsten i den totale pasient-gruppen at svært mange (89,7 %) hadde hatt ett eller flere attacker det siste året før behandlingsstart (tabell 6, nederst). Det fleste hadde hatt ett (62,5 %) eller to attacker (21 %). Noen få pasienter (n=5) hadde hatt tre attacker, mens det var vanskelig å finne eksakt informasjon om attacker i journalen for 20 pasienter.

4.3 Varighet av behandlingen og seponering av det første immunmodulerende MS-medikamentet

En betydelig andel (62,6 %) av det totale antallet MS-pasienter (n=174) som startet med et av de etablerte første-linje-medikamentene ved MS i løpet av januar 2011- september 2014, sluttet med dette medikamentet i løpet av den samme perioden (tabell 7).

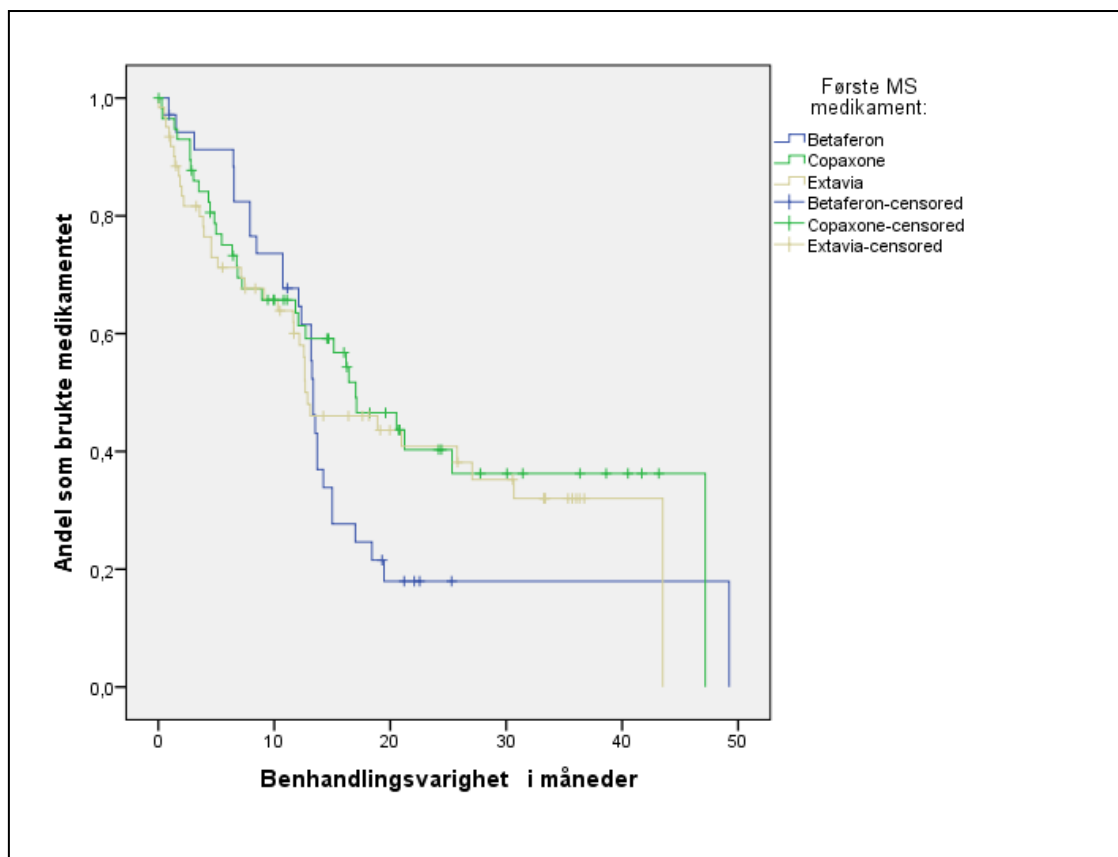
Tabell 7: Andel av pasientene som sluttet med det første MS-medikament i studieperioden januar 2011-september 2014

Første MS-medikament	Antall som brukte medikamentet	Antall som seponerte medikamentet	Andel som seponerte medikamentet i studieperioden (%)
Alle medikamentene	n=174	n=109	62,6
Avonex®	15	10	66,7
Betaferon®	35	28	80,0
Copaxone®	58	31	53,4
Extavia®	61	36	59,0
Rebif®	5	5	100,0

Vedrørende Betaferon® sluttet 28 av de 35 pasientene som starter med medikamentet (80 %), mens 36 av 61 sluttet med Extavia® (59 %). Også blant de sjeldent brukte medikamentene Axonex® og Rebif® var det svært mange som seponerte medikamentet (henholdsvis 66,7 %

og 100 %), men antallet pasienter i disse gruppene var små. Mer enn halvparten (53,4 %) sluttet også med det mer hyppigere brukte alternativet Copaxone® (tabell 6).

Hvor raskt pasientene seponerte de tre vanligste førstevalgs-medikamentene ble studert i en Kaplan-Meier overlevelses-analyse (figur 4). Det fremgår at etter ett år hadde ca. 40 % sluttet med Copaxone®, mens rundt 50 % hadde sluttet med henholdsvis Betaferon® og Extavia®. Til sammenligning sluttet altså 80 % med Betaferon® og 59 % med Extavia® i observasjonsperioden på drøyt 2, 5 år (tabell 7 og figur 4). Ved bruk av Copaxone® sluttet en mindre andel med medikamentet både i løpet av det første og andre behandlingsåret enn ved Betaferon® og Extavia® (figur 4) (totalt 53 % i løpet av observasjonsperioden). Totalt hadde altså mer enn halvparten av pasientene sluttet med det første valgte medikamentet etter to år.



Figur 4: Kaplan-Meier overlevelses-analyse viste at det var et kontinuerlig og betydelig frafall av pasienter som brukte de LIS-anbefalte førstevalg immunmodulerende MS-medikamentene Extavia® (gul kurve) og Betaferon® (blå kurve), flest i Betaferon-gruppen. Også med det alternative injeksjonspreparatet Copaxone® (grønn kurve) var det et tilsvarende frafall. Log Rank-test viste ingen statistisk forskjell mellom varigheten av disse tre behandlingene ($p=0,42$).

Det var moderate forskjeller med hensyn på hvor lenge pasientene fortsatte med de ulike førstelinje-medikamentene (Betaferon®, Extavia® og Copaxone®) før medikamentene ble seponert (figur 4.). Ved sammenligningen av behandlings-varigheten ved en log-rank test, fant vi ingen statistisk signifikant forskjell i varigheten av behandlingen mellom disse tre medikamentene (p=0,42).

Kaplan-Meier analysen viste også at gjennomsnittlig varighet av behandlingen med henholdsvis Betaferon®, Extavia® og Copaxone® var mellom ca. 18 og 24 måneder (tabell 8).

Tabell 8: Gjennomsnittlig behandlingstid med de første MS-medikamentene

Første medikament	Gjennomsnittlig behandlingstid 2011-2014 (måneder)	SD*	95 % konfidensintervall
Betaferon®	18,1	3	12-23
Copaxone®	23,7	3	18-29
Extavia®	21,0	2	16-25

*SD: Standard avvik

4.4 Seponeringsårsaker og bivirkninger ved bruk av det første immunmodulerende MS-medikamentet

Ved gjennomgangen av journalene registrerte vi hvor mange pasienter som rapporterte ulike typer bivirkninger av behandlingene, og også hva legen oppga i journalen som årsak til at behandlingen ble seponert.

4.4.1 Bivirkninger og angrep under behandlingen

Av de 174 pasientene som begynte på første linje behandling, var det 146 som rapporterte en eller annen bivirkning. Blant de få som ikke rapporterte bivirkninger, var det like mange som brukte Extavia® eller Betaferon® og Copaxone®. Tabell 9 gir en oversikt over omfanget av ulike typer bivirkninger. Den hyppigste bivirkningen var influensa-lignende symptomer, slik

det er godt kjent fra tidligere interferon-studier (IFNB-MS-Study-Group, 1993, PRISMS-StudyGroup, 1998). I den samlede gruppen av Extavia® og Betaferon®-behandlede pasienter (gruppene er her slått sammen i analysen siden de inneholder det samme virkestoffet) forekom influensa-symptomer som bivirkning hos 55 % av pasientene. Reaksjoner på injeksjons-stedet er også en kjent bivirkning ved injeksjons-preparater, spesielt ved Copaxone® (Johnson et al., 1995), og dette forekom hos 53 % av de Copaxone®-behandlede pasientene i vår studie. En relativt stor andel (22 %) av pasientene både i Copaxone®- og Betaferon®/Extavia-gruppen® anga etter oppstarten av behandlingen at de ønsket en annen type behandling, uten at dette var direkte knyttet til observerte bivirkninger (tabell 9).

Av de 174 pasientene som ble behandlet med immunmodulerende førstelinjebehandling var det totalt 29 pasienter (16,6 %) som utviklet angrep under denne behandlingen i vår studieperiode. Fem pasienter hadde to angrep, to pasienter hadde tre angrep, og ytterligere to pasienter hadde fire angrep (data ikke vist). Angrepene fordelte seg likt blant Copaxone®- og Betaferon®/Extavia-gruppen®. Dette er forventet utfra tidligere studier, som gjennomsnittlig viser ca. 30 % angrep-reduksjon ved alle disse tre medikamentene (Freedman et al., 2014).

Tabell 9: Seponeringsårsaker og vanlig forekommende bivirkninger bruk ved bruk av det første immunmodulerende MS-medikamentet

	Forekomst blant alle behandlede		Forekomst ved Copaxone®		Forekomst ved Extavia®/Betaferon®		Seponeringsårsak første medikament	
	n=174	%	n=58	%	n=96	%	n=174	%
Reaksjoner på injeksjonsstedet	63	36	30	53	31	32	22	13
Influensa-symptomer	72	41	5	9	53	55	25	14
Unormale blodprøver	12	7	4	7	7	7	3	2
Depresjon	8	5	1	2	5	5	6	3
Hudreaksjoner	25	14	17	29	5	5	11	6
Sirkulasjon/respasjon	9	5	5	9	4	4	11	6
Kvalme/hodepine	23	13	11	19	12	13	6	3
Håravfall	4	2	2	3	1	1	3	2
Antistoffdannelse	23	13	-	-	20	21	19	11
Annet behandlings-ønske	38	22	13	22	21	22	45	26
Dårlig effekt (atakker eller MR aktivitet)	40	23	13	22	19	20	40	23

4.4.2 Årsaker til seponering

Ved gjennomgang av journalene registrerte vi årsakene som legene anga for at det første valgte mediakmetet eventuelt ble seponert (tabell 9, kolonne lengst til høyre). Reaksjoner på innstikks-stedet og influensa-symptomer ble oppgitt som grunn til seponering hos henholdsvis 13 % og 14 % av det totale antallet behandlede pasienter, selv om disse bivirkningene forekom betydelig hyppigere. Ønske om behandling med et annet medikament, uavhengig av forekomst av bivirkninger, var den hyppigste årsaken til seponering av førstevalg-medikamentet (26 %). Nesten like hyppig ble behandlingen seponert på grunn av dårlig effekt av behandlingen i form av angrep og/eller nye forandringer på MR-bilder (23 %).

4.5 Valg av andre immunmodulerende medikament

En relativt stor andel (64 %) av pasientene som startet med immunmodulerende MS-behandling, skiftet til minst ett annet immunmodulerende medikament i løpet av studieperioden (tabell 10). Pasientene som av ulike grunner seponerte det immunmodulerende medikamentet de først ble behandlet med, skiftet oftest til Copaxone® (45 %). Svært få skiftet til annen interferon-behandling, med unntak av Avonex® (14 %), som har en annen administrasjonsform (settes en gang per uke og som intramuskulær injeksjon). Tilsammen skiftet 29 % til peroral behandling (Aubagio® eller Gilenya®; tablett-behandlinger som kom på det norske markedet henholdsvis i 2013 og 2011). Drøyt 20 % skiftet til annenlinje behandling (Gilenya® og Tysabri®), som har bedre effekt på aktiv sykdom.

Tabell 10: Medikamentvalg for pasienter som etter seponering av det første immunmodulerende MS-medikamentet skiftet til en annen type medikament

	Andre valg medikament	n=111	%
Andel av alle pasienter (n=174) og som skiftet til et annet medikament (%)		111/174	64
Alternative førstelinje sprøyter			
Interferoner	Avonex®	15	14
	Betaferon®	1	1
	Rebif®	3	3
	Extavia®	3	3
Glatirameracetat	Copaxone®	50	45
Førstelinje - tablett			
Teriflunomid	Aubagio®	15	14
Annenlinje - tablett			
Fingolimod	Gilenya®	17	15
Annenlinje - intravenøs infusjon			
Natalizumab	Tysabri®	5	5
Novantrone	Mitoxantrone®	1	1
3 Annet		1	1

4.6 Valg av tredje og fjerde immunmodulerende medikament

Av de 174 pasientene som startet med immunmodulerende medikamenter i perioden januar 2011 til september 2014, var det 38 pasienter (21,8 %) som i løpet av denne perioden skiftet til et tredje medikament (tabell 11). Medikamentene som da hyppigst ble valgt, var det nye perorale førstelinje medikamentet Aubagio®, som kom på det norske markedet i 2013, og det perorale andrelinje medikamentet Gilenya®, som ble tatt i bruk i Norge i 2011. Noen få pasienter skiftet til et fjerde medikament i løpet av observasjons-perioden, deriblant den første pasienten som fikk Lemtrada® da dette ble godkjent i Norge høsten 2013 (tabell 11).

Tabell 11: Antall pasienter som skiftet til et tredje og fjerde immunmodulerende medikament i løpet av studieperioden januar 2011-september 2014

	Medikament	Tredje valg MS- medikament (n=38)	Fjerde valg MS- medikament (n=10)
Andel av alle pasienter som startet 3. og 4. MS-behandling		38/174 (21,8%)	10/176 (5,6%)
Alternative førstelinje injeksjonspreparater			
Interferoner	Avonex®	3	0
	Rebif®	0	1
Glatirameracetat	Copaxone®	6	3
Førstelinje - tablett			
Teriflunomid	Aubagio®	15	2
Annenlinje - tablett			
Fingolimod	Gilenya®	10	3
Annenlinje – intravenøs infusjon			
Natalizumab	Tysabri®	2	0
Almtuzumab	Lemtrada®	0	1
Annet - intravenøs infusjon			
Novantrone	Mitoxantrone®	2	0

5 Diskusjon

5.1 Bakgrunn og karakteristika ved studien og studiepopulasjonen

For 20 år siden var det ingen godkjente immunmodulerende MS-medikamenter i bruk i Norge, og sykdomsforløpet kunne ikke påvirkes. Man hadde kun symptomatisk behandling tilgjengelig, som ble tilpasset ettersom sykdommen fulgte sitt naturlige forløp. Pasientene utviklet ofte betydelig handikap over tid. Med etablering av immunmodulerende behandlinger som har effekt på den inflammatoriske komponenten av sykdomsprosessen, oppnår man i dag sykdomskontroll hos mange MS-pasienter. På denne måten forebygges helsetap som ellers ville ramme mange unge voksne mennesker, med store konsekvenser for den enkelte og for samfunnet (Svensson and Fajutrao, 2014). MS-medikamentene har vært dyre å utvikle og utprøve, og det er store kostnader ved bruk av de aktuelle medikamentene. MS-medikamenter ble etterhvert en av de største utgiftspostene i legemiddel-budsjettene. Innføringen av LIS-anslutning ved MS har redusert den totale utgiften til MS-legemidler med store summer (tabell 3), og man må anta at dette har gjort det lettere å forsvare at stadig nye, kostbare MS-legemidler er blitt godkjent for bruk i Norge. Det har imidlertid vært lite fokusert hvilken betydning denne legemiddel-politikken måtte ha for den enkelte pasient, og i hvilken grad LIS-retningslinjene har blitt implementert på avdelings-nivå.

Ved gjennomgang av et betydelig antall journaler til pasienter som har blitt behandlet med immunmodulerende MS-midler ved den store MS-klinikken ved OUS, har denne oppgaven hatt som mål å belyse disse spørsmålene. I norsk sammenheng er dette en stor studie, fordi undersøkelsen er foretatt på en av landets største MS-klinikker. Lederne av MS-teamet ved OUS er aktive deltagere og bidragsytere i nasjonale og internasjonale fora om MS-behandling og MS-forskning, og klinikken må antas å være i en god posisjon for å implementere nye retningslinjer. På grunn av nødvendige begrensninger for denne master-oppgaven, fokuserer denne studien på den pasientgruppen som startet med immunmodulerende MS-behandling for første gang i en begrenset tidsperiode (januar 2011-september 2014). Studien inkluderer altså ikke alle pasienter som mottar MS-behandling ved avdelingen. At 176 relativt ny-diagnostiserte MS-pasienter startet med førstelinje sprøytebehandling og 229 begynte med andre immunmodulerende MS-medikamenter ved vår avdeling i løpet av vår studieperiode,

dokumenterer likevel at svært mange som får MS-diagnosen i Oslo (40-50 personer per år (Smestad, 2008)) starter med immunmodulerende behandling. Dette viser at påstanden om at man i Oslo starter for få behandlinger med immunmodulerende MS-midler er uriktig (Førde og Myhr, 2015).

Det er begrenset hvilken informasjon som kan hentes ut ved retrospektiv gjennomgang av pasient-journaler. Parameterne som er registrert kan i noen tilfelle betraktes som relativt grove mål for variabelen vi ønsket å studere. For eksempel er journal-føring av angrep og MRI-forandringer antagelig ikke ensartet blant legene, men man må anta at tallene som oppgis for dette heller er et under- enn over-estimat. Vi har for å begrense oppgaven heller ikke analysert MRI-bilder som er tatt rutinemessig i oppfølging av pasientene, og heller ikke analysert utvikling av handicap (målt ved Expanded Disability Severity Scale). Vi har heller ikke registrert frekvensen av kvinner som eventuelt seponerte medikamenter grunnet planlagt graviditet. Det vil være relevant å inkludere også slike variable i mer omfattende studier.

I den aktuelle studie-perioden kom det stadig nye MS-medikamenter på det norske markedet, men variasjoner i medikament-valg og medikament-effekter mellom de ulike studie-årene var ikke hensiktsmessig å analysere fordi gruppene ville bli små. Også sammenlignende statistiske analyser av andre enn de mest brukte medikamentene var av samme grunn heller ikke relevant. Det vil være interessant å gjøre en tilsvarende studie ved en annen MS-klinikk i Norge for å se om observasjonene vil være sammenfallende. Det vil også være interessant å gjøre en tilsvarende studie om noen år for å evaluere hvordan endrede terapi-retningslinjer og -anbefalinger vil påvirke håndteringen av morgendagens MS-pasienter.

5.2 Implementering av Extavia® eller Betaferon® som første MS-medikament som anbefalt av LIS 2011-2014

Siden LIS- anbefalingen bygger på de nasjonale retningslinjene for MS-behandling, var det naturlig først å studere hvorvidt det på individuelt nivå og gruppe-nivå forelå behandlingsindikasjon, slik dette er definert i de nasjonale retningslinjene (<http://www.helsedirektoratet.no/publikasjoner/nasjonale-faglige-retningslinjer-for-diagnostikk-attakk--og-sykdomsmodifiserende-behandling-av-multippel-sklerose/Sider/default.aspx>). For det første fant vi at pasientgruppen var representativ for en

gjennomsnittlig relativt nylig diagnostisert, ung MS-populasjon. For det andre hadde nær alle pasientene aktiv eller atakkvis MS (RR-MS), og de aller fleste hadde hatt ett eller flere angrep i året før behandlingen ble startet. Det synes altså å ha vært god indikasjon for å starte immunmodulerende behandling for de aller fleste i den studerte pasientgruppen, og behandlingene som ble gitt synes å være i overensstemmelse med de nasjonale retningslinjene for MS-behandling og etablert behandlings-praksis i Norge.

Dernest studerte vi hvorvidt LIS-MS spesialist-gruppens anbefaling ble fulgt ved vår avdeling i studieperioden. Mer enn halvparten av pasientene startet med Extavia® eller Betaferon® som første immunmodulerende behandling, overensstemmende med LIS-anbefalingene. Når man tar i betraktning at depresjon eller annen autoimmun sykdom er relative kontraindikasjoner mot interferon-behandling, at noen pasienter har sprøyteskrek og at andre vil ha praktiske vanskeligheter med å kunne trekke opp og/eller sette sprøytene selv, må etterlevelsen av LIS-anbefalingen sies å være relativt god. At Copaxone® også ble valgt hyppig, kan forklares ved at dette medikamentet er vel etablert som et effektmessig likeverdig alternativ for pasienter der det foreligger kontraindikasjon mot interferon-behandling (Johnson et al., 1995). Av andre medikamenter var det kun noen få pasienter som fikk henholdsvis Avonex® og Rebif®. Avonex® er et alternativ for pasienter der det er mest hensiktsmessig med ukentlige injeksjoner, for eksempel om sprøyten må settes av helsepersonell. Rebif® er tradisjonelt brukt en del blant annet hos barn som har MS, og finnes i to ulike doseringer. Totalt sett synes forskrivningspraksisen vi identifiserte å være adekvat.

Det fremgår av vår analyse at også et betydelig antall pasienter startet med andrelinje immunmodulerende MS-medikamenter, men de aller fleste av disse hadde brukt et førstelinje-medikament først. Dette kan tolkes som lojalitet til LIS-anbefalingene og de nasjonale retningslinjene for MS-behandling, som har fokusert på at de aller fleste MS-pasienter bør begynne på førstelinje behandling, med mindre de har høy sykdomsaktivitet fra starten av sykdommen. Det er bemerkelsesverdig at fem pasienter med tre angrep siste året før behandlingsstart startet med førstelinje-behandling og ikke startet direkte på annenlinje behandling. Både retningslinjene for behandling og LIS-anbefalingene tilsier at pasienter med høy sykdomsaktivitet kan og bør starte på annenlinje-behandling. En mulig forklaring på dette kan være at det i den aktuelle perioden utviklet seg en økende forsiktighet ved bruk av annenlinje-medikamentene Tysabri® og Gilenya®, fordi det ble rapportert enkelte dødsfall som var relatert til bruken av disse medikamentene (Paolicelli et al., 2015, Tur and

Montalban, 2014). Dette kan ha bidratt til at valget av det første MS-medikamentet var et førstelinje medikament hos fem pasienter til tross for at disse pasientene synes å ha hatt høy sykdomsaktivitet. Det var imidlertid få pasienter som hadde hatt mer enn ett angrep før starten av behandlingen i vår studie, og å starte med anbefalt førstelinje behandling er for disse er helt i tråd med retningslinjene.

Totalt sett virker altså forskrivningen av de immunmodulerende MS-medikamentene i stor grad å være i samsvar både med de nasjonale retningslinjene for MS-behandling og med LIS-anbefalingene og i det omfanget man kan forvente. Det er imidlertid viktig å være klar over at god implementering av LIS-anbefalingen ikke er synonymt med at nær alle pasientene skal starte på det anbefalte medikamentet. Både de nasjonale retningslinjene for behandling og LIS-anbefalingen oppfordrer til individuell vurderingen av pasientene, og at avvik fra LIS-anbefalingen er uproblematisk om valget er i tråd med retningslinjene for behandling og begrunnes i journalen, slik vi så at det var gjort hos de aktuelle pasientene.

5.3 Hyppige bivirkninger og seponering av LIS-anbefalte MS-medikamenter

Svært mange pasienter opplevde bivirkninger ved bruk av de LIS-anbefalte medikamentene i studieperioden (tabell 9). Spesielt hyppig var influensalignende bivirkninger ved interferon-behandling og lokale hud-reaksjoner ved Copaxone®-bruk. Denne forskjellen i bivirkninger mellom Extavia®/Betaferon® og Copaxone® er velkjent, men frekvensen av bivirkningene er noe høyere i vår studie enn det som er oppgitt i registreringsstudiene (Johnson et al., 1995, Jacobs et al., 1996, IFNB-MS-Study-Group, 1993, PRISMS-StudyGroup, 1998). Dette kan tyde på at toleransen for slike bivirkninger i vår gruppe av pasienter var relativt lav.

Forekomsten av denne typen bivirkninger synes ikke å ha blitt vektlagt når LIS har gitt sine anbefalinger i studieperioden 2011-2014. Disse bivirkningene er imidlertid hyppig forekommende, og må antas å være plagsomme for mange av pasientene. Legene anga da også i journalene at denne type bivirkninger førte til seponering av medikamentet i henholdsvis 13 % (reaksjoner på injeksjonsstedet) og 14 % (influensa-symptomer) av de behandlede. Det var altså en god del pasienter som tolererte disse bivirkningene, men samlet var det nær 1/3 av alle pasientene som seponerte medikamentene på grunn av antatt uskyldige bivirkninger. Det er også bemerkelsesverdig at en relativt stor andel (22 %) av pasientene

både i Copaxone®- og Betaferon®/Extavia-gruppen® etter oppstarten av behandlingen anga at de ønsket en annen type behandling, uten at dette var direkte knyttet til observerte bivirkninger (tabell 9).

Dårlig effekt av behandlingen, i form av angrep eller økende sykdomsaktivitet målt ved MRI, ble angitt å forekomme hos 20-23 % av pasientene, relativt likt fordelt mellom interferon- og Copaxone®- gruppene. Sykdomsaktivitet ble anført som seponeringsårsak hos omtrent den samme andelen i den totale behandlings-gruppen. At dårlig effekt av behandlingen bør resultere i skifte til et mer effektivt MS-medikament er samsvarende med terapi-anbefalingene, men det var relativt få som hadde mer enn ett angrep. Fra store behandlings-studier er effekten av første-linjebehandlingene kjent å være moderat, med ca. 30 % forventet angrep-reduksjon (Johnson et al., 1995, IFNB-MS-Study-Group, 1993, Freedman et al., 2014). Man kan spørre seg om denne «prøving og feiling» med MS-medikamenter med moderat effekt, som anbefalt av LIS, gir et uheldig helsetap for mange pasienter.

Sykdomsprosessen slås ikke effektivt ned hos en del av pasientene som bruker førstelinje-medikamentene, og dette må antas å føre til mer omfattende nerveskade enn om man startet med mer effektiv behandling. I tillegg medfører behandlingssvikten mye plager og usikkerhet for pasienten i utprøvnings-perioden, samt til en betydelig mer-belastning for helsetjenesten i form av hyppige pasient-kontakter, ekstra blodprøver og MRI-undersøkelser.

For en relativt stor gruppe av pasientene ble det angitt at de ønsket et annet preparat uavhengig av forekomst av bivirkninger (23 %). Dette ønsket forekom like hyppig blant de interferon- og Copaxone®-behandlede pasientene. Dette ønsket må antas å være påvirket av at det i studieperioden ble tilgjengelig tre nye tablett-behandlinger ved MS (Gilenya® i 2011, Aubagio® i 2013 og Tecfidera® i 2014). Den kliniske erfaringen er at de aller fleste pasienter heller vil ta tabletter enn sprøyter, og dette kan ha ført til en lavere toleranse for bivirkninger ved de LIS-anbefalte sprøytene. Denne antagelsen bekreftes ved at et relativt stort antall pasienter totalt sett i studieperioden 2011-september 2014 startet med tablett-behandlingene Gilenya® (n=110, tilgjengelig fra 2011), Aubagio® (n=73, tilgjengelig i 2013) og Tecfidera® (n= 11, tilgjengelig fra i 2014) (tabell 5).

Samlet sett var det altså tre hovedgrunner til seponering som forekom med omtrent samme hyppighet; bivirkninger, dårlig effekt av behandlingen og annet behandlingsønske hos pasienten. Disse begrunnelsene virker plausible, dog kan man diskutere hvorvidt et annet behandlingsønske hos pasienten - uavhengig av bivirkninger og andre medisinske årsaker- er

en god nok grunn til å fravike fra RHFenes instruks om å følge LIS-anbefalingen. Men i en lege-pasient-konsultasjon vil det være vanskelig for legen å presse gjennom et medikamentvalg som pasienten ikke er enig i. Medikamentene det velges mellom administreres nesten alle av pasientene selv, og det er lite trolig at pasienten vil følge opp en behandling de ikke selv ønsker. For å forbygge helsetap må man i slike tilfeller kunne akseptere at pasientens eget behandlingsønske blir avgjørende, så sant det er medisinsk indikasjon og ikke kontraindikasjoner mot den aktuelle behandlingen. De fleste pasienter er imidlertid svært lydhøre for legens vurderinger og anbefalinger, og de vil oftest akseptere at LIS-anbefalingen følges.

5.4 Mange byttet medikament innen 1-2 år

Våre resultater bekrefter vår hypotese basert på vår kliniske erfaring; at en stor andel (64 %) av pasientene som startet med førstelinje immunmodulerende skiftet behandling til et annet immunmodulerende medikament i løpet av 1-2 år (tabell 10 og figur 4). Spesielt var det mange av de som startet med Betaferon® som seponerte behandlingen (80 %), men også mange som startet med Extavia® og Copaxone® sluttet med behandlingene i løpet av studieperioden (henholdsvis 59 % og 53 %) (tabell 7). Det var et jevnt frafall av pasienter som brukte disse behandlingene gjennom de første 2 årene, hvoretter seponerings-frekvensen avtok for Extavia® og Copaxone® (figur 4). Det var ingen signifikant forskjell mellom disse tre medikamentene med hensyn på hvor lenge pasientene fortsatte med behandlingen. Dataene viser altså at i underkant av halvparten av pasientene ble stående på disse første behandlingene over noe tid. I et helseøkonomisk perspektiv er det gunstig at en såpass stor gruppe pasienter fortsetter å bruke et av de rimeligste behandlingsalternativene. Men denne politikken medfører altså betydelige helsemessige utfordringer for mer enn halve pasientgruppen over flere år. I tillegg medfører problemstillingene rundt seponering og bytte til nye medikamenter mye ekstra arbeid for helsepersonellet. Det kreves ekstra kontakter med sykepleiere og leger, og det må rekvireres ekstra blodprøver og MRI-undersøkelser. Samlet sett forårsaker dette betydelige ekstra kostnader.

Det er bemerkelsesverdig at mer enn en femtedel av pasientene også skiftet til et tredje medikament og noen få til et fjerde medikament i løpet av den relativt korte observasjonsperioden (tabell 11). En del av disse skiftet fra førstelinje til annen linje behandling, som er en mer effektiv behandling. Det er likevel nærliggende å tro at en del pasienter skiftet behandling

til Gilenya-tabletter, fordi dette i perioden 2011-2013 var den eneste tablett-behandlingen som var tilgjengelig ved MS. For de som skiftet medikament for tredje eller fjerde gang, kan man stille spørsmål ved om noen av disse pasientene burde ha startet med annenlinje behandling tidligere, og derved ha unngått ett medikament-skifte og raskere stabilisering av sykdommen. Å velge ut hvilke pasienter som skal ha hvilke medikamenter er imidlertid en krevende oppgave, og bygger i stor grad på klinisk skjønn hos legen. Det er behov for bedre kliniske og parakliniske markører som er til hjelp i valget av medikament til den enkelte MS-pasient.

Det er også nærliggende å spørre om det er hensiktsmessig at LIS anbefaler å starte med MS-medikamenter som i så stor grad fører til seponering i løpet av 1-2 år. LIS-anbefalingene i Norge har beviselig ført til lavere priser på MS-medikamentene og samlet sett en stor besparelse i kostnadene til legemiddel-utgifter (tabell 3). Men praksisen fører altså til hyppige skifter av MS-medikamenter i en fase av MS-sykdommen der det er viktig å ha stabil behandling med god effekt.

5.5 Mulige konsekvenser av medikament-skiftene

En stor andel av pasientene har altså bivirkninger og/eller lite tilfredsstillende effekt av medikamentene i den grad at de henholdsvis slutter eller skifter til annet medikament. Dette er i henhold til LIS sitt brev til Helseregionene i februar 2014 ikke tatt med i de helse-økonomiske beregningene, som var et viktig grunnlag for LIS anbefaling i 2014. I kostnadsanalysen ble det angitt at det er behov for to legekonsultasjoner og én MRI-undersøkelse i året, men når man vurderer å skifte et medikament vil både kliniske- og MRI-kontroller bli foretatt hyppigere. I tillegg kommer kostnadene for at pasientene opplever bivirkninger eller sykdomsaktivitet knyttet til tappt arbeids- og fritids-virksomhet. Kostnads-estimatene som LIS har lagt til grunn ved bruk av interferonene er derfor sannsynligvis for lave.

Oppfølgingen av MS-pasienter som starter eller slutter med ulike terapier krever betydelige personellmessige ressurser i spesialisthelsetjenesten. Denne studien viser at det gjennomsnittlig var 13 pasienter som startet med eller skiftet MS-medikamenter hver måned i studie-perioden, og alle disse har vært til konsultasjoner både hos sykepleier og lege. I tillegg kommer alle kontaktene med MS-pasienter som kommer til rutinemessige, helst årlige kontroller, og pasienter som opplever akutte eller subakutt forverring. Mange av

«medikament-konsultasjonene» ville kunne ha vært unngått, om medikament-skiftene hadde vært færre. Frigitte personell-ressurser kunne da ha blitt anvendt til andre konsultasjoner, slik at ventelisten for vurdering ved nevrologisk poliklinikk kunne reduseres.

Vel så viktig er det at utilfredsstillende effekt av behandlingen kan ha helsemessige konsekvenser for pasientene, fordi det tar lengre tid før den inflammatoriske komponenten av sykdomsprosessen kommer under kontroll. Nyere forskning, blant annet med avansert MRI-teknologi, viser at skaden på nervecellene og hjernevevs-atrofi inntreffer tidlig i sykdomsforløpet (Nygaard et al., 2015). Litteraturen viser klart hvor viktig det er å komme tidlig i gang med effektiv immunmodulerende behandling ved aktivt inflammasjon i det sentrale nervesystemet (Compston, 2014). Det er derfor viktig at det må gjøres individuelle vurderinger for hver enkelt pasient basert på sykdomsaktivitet, målt både ved anamnese, klinisk undersøkelse og MRI-kontroller. Også i et helseøkonomisk perspektiv vil helse tapt på grunn av ineffektiv behandling føre til betydelige kostnader over mange år. Slike avveininger ble også gjort av Norheim-utvalget ved introduksjonen av «helsetaps-kriteriet» (NOU, 2014-12). Norheim-utvalget støtter at man kan anbefale mer kostbare medikamenter om dette forbygger helsetap. Dette vil nettopp være tilfellet for MS-pasienter med aktiv inflammatorisk sykdom, som ikke har tilfredsstillende effekt av førstelinje behandling. Det er viktig at legene er veldig bevisst på at LIS-anbefalingene ikke bør følges slavisk, og at behandlingsvalg må vurderes individuelt i forhold til pasientens sykdomsaktivitet.

5.6 MS-LIS anbud i et klinisk perspektiv

Det er ingen tvil om at innføringen av LIS-anbud og LIS-retningslinjer har spart store medikament-kostnader som har åpnet for en verdifull alternativ anvendelse, for eksempel ved at flere MS-pasienter har kunnet bli behandlet med stadig nye og kostbare MS-medikamenter. Men for den enkelte pasienten, for den enkelte lege og for den enkelte avdeling har LIS-anbefalingene ført til visse utfordringer, som diskutert i foregående avsnitt. Disse forholdene bør det tas hensyn til ved nye LIS-anbefalinger ved MS. Resultatene av denne oppgaven gir grunn for å hevde at man i enda større grad bør anbefale medikamenter som totalt sett synes best både med hensyn til effekt, bivirkninger, oppfølging og vedlikehold av behandlingen. Legemiddelkostnaden må veies mot disse forholdene, men denne kostnaden bør kanskje tillegges mindre vekt enn det som synes å ha vært tilfelle i de foregående årene.

For den enkelte pasient, lege og avdeling er det nyttig at det er etablert nasjonale retningslinjer for MS-behandling og at LIS-anbefalinger knyttes opp mot disse. Nasjonale retningslinjer vil også motvirke regionale forskjeller i praksis. Men de nasjonale retningslinjene er ikke blitt oppdatert siden 2011, og de nye MS- medikamentene, som gradvis er tatt i bruk, er derfor ikke omfattet av de eksisterende nasjonale retningslinjene. Grenseoppgangen mot MS-LIS anbefalingene er derfor av mange opplevd som uklar de senere årene. I tillegg er det relativt nylig (september 2014) etter oppfordring fra LIS innsendt anmodning fra Bestillerforum RHF til «Nasjonalt system for vurdering av nye metoder i spesialisthelsetjenesten» om en fullstendig metodevurdering vedrørende bruk av legemidler ved multippel sklerose (<https://nyemetoder.no/metoder/fullstendig-metodevurdering-multippel-sklerose-ms>).

I noen grad kan det altså ha vært utfordrende for foreskrivende leger å skille mellom terapi-anbefalinger og LIS-anbefalinger de siste årene. I tillegg er det svært krevende for leger som ikke er erfarne med MS-behandling å velge blant stadig nye medikamenter som er kommet på markedet de senere årene. Noen tar derfor til orde for at medikament-valgene bør sentraliseres til erfarne MS-klinikker og -leger (Compston, 2014).

Gjennom møtevirksomhet og diskusjoner i Norge er det også kjent at enkelte miljøer i størst mulig grad søker å etterleve LIS-anbefalingene, mens andre vektlegger å ta raskt i bruk de mest effektive medikamentene. På denne bakgrunnen er det sannsynlig at LIS-anbefalingene er blitt ulikt implementert i ulike miljøer. LIS har antagelig, gjennom å arrangere årlige konferanser for MS-leger i forbindelse med offentliggjøring av den siste LIS-anbefalingen, i noen grad klart å utjevne tendensen til ulik praksis mellom ulike behandlingsmiljøer. Disse møtene har også gitt mulighet til å spre informasjon om nye medikamenter uavhengig av legemiddelfirmaene, og har således delvis fylt behovet for samordnet informasjon om retningslinjer for bruk av de nye medikamentene, i påvente av at nye nasjonale retningslinjer publiseres.

Alt i alt synes det viktig at LIS i enda større grad oppfordrer til grundig individuell vurdering av starttidspunkt, indikasjon og valg av medikament for hver enkelt pasient. Er sykdomsaktiviteten moderat, om det ikke er kontraindikasjoner og det er moderate bivirkninger, må LIS-anbefalingene følges, men pasienten må få tett oppfølging både av sykepleier og lege over flere år. LIS-anbefalingene må fravikes dersom den individuelle vurderingen tilsier dette.

5.7 MS-LIS tilbud i et helsepolitisk perspektiv

Formålet til LIS er «å legge grunnlag for avtaler om innkjøp og levering av legemidler... og dermed redusere kostnadene for disse produktene» (<http://www.lisnorway.no>). Dette rent økonomiske målet er altså nådd på MS-feltet de siste årene, men forholdene er gradvis blitt mer kompliserte ved at det er kommet mange nye medikamenter på markedet, at de fleste medikamentene har hyppige eller alvorlige bivirkninger og at de rimeligste preparatene kun finnes som injeksjoner. Det er også et spørsmål om MS-LIS anbefalingene er i overensstemmelse med de nye politiske føringene, som inkluderer «helsetap» som et kriterium for godkjenning av bruk av dyre medikamenter (NOU, 2014-12). I et slikt perspektiv bør effekten av medikamentene gis større vekt enn hva medikamentet koster når LIS gir sine anbefalinger.

I denne situasjonen er det interessant at LIS-anbefalingen fra MS-spesialist-gruppen for 2015 for første gang synes å ta hensyn til at mange pasienter ønsker perorale medikamenter fremfor sprøyter. LIS likestiller nå i 2015 valg av Extavia® injeksjoner og Aubagio® tabletter, selv om Aubagio® er priset betydelig høyere (60.061 kroner versus 105.080 kroner i årlig legemiddel-kostnad (tabell 3)). I LIS sitt brev til RHFene i februar 2015 fremkommer det ingen klar begrunnelse, men det er nærliggende å anta at MS-LIS-gruppen finner det vanskelig å kun anbefale et injeksjons-preparat, når det foreligger et effektmessig antatt likeverdig produkt i tablett-form. LIS-anbefalingen for 2015 imøtekommer derved i noen grad de konklusjonene som trekkes av denne studien; at bivirkninger, terapi-svikt og ønske om annen behandling er viktige årsaker til at mange pasienter i 2011-2014 relativt raskt seponerte det anbefalte LIS-medikamentet og skiftet til annen behandling.

Den nye strategien som LIS har valgt for anbefalingen for 2015 kan forhåpentligvis resultere i at færre pasienter vil skifte medikament så raskt som det her er dokumentert for perioden 2011-2014. Men også i 2015 og fremover er det sannsynlig at bivirkninger, terapi-svikt og ønske om annen behandling vil kunne føre til relativt mange medikament-skifter. Dette bør etter-undersøkes i løpet av de nærmeste årene, på samme måte som denne studien har studert erfaringer med anbefalingene de foregående årene. Det vil også bli interessant å se om det oppstår et større press fra pasienter og fagmiljøer fremover for å starte tidligere med de mer effektive terapiene. Mange studier indikerer at langtids-effekten av å bruke dagens førstelinje-medikamenter er uklar, og at det er viktig å starte med effektive terapier tidlig (Compston,

2014). Det vil for eksempel være vanskelig å unngå å anbefale Gilenya® (for de som ikke har kontra-indikasjoner) om prisen skulle bli betydelig redusert. Den optimale medikament-anbefalingen vil være en effektiv og rimelig terapi med få og ufarlige bivirkninger.

LIS-ordning for anbefaling av førstevalg av MS-medikamenter er ikke vanlig i land det er naturlig for oss å sammenligne oss med. For eksempel i England, som også har et svært godt utbygget offentlig helsesystem (NHS - National Health System), refunderes kun enkelte MS-medikamenter, som har gjennomgått en grundig vurdering av «The Clinical Reference Group for Neurosciences». I mai 2014 publiserte NHS deres rapport «Clinical Commissioning Policy: Disease Modifying Therapies for Patients with Multiple Sclerosis (MS)» (<http://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2013/10/d04-p-b.pdf>). Denne rapporten bygget delvis på flere vurderinger fra “The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)”; NICE Technology Appraisal nr. 32 vedrørende interferon- β og glatirameracetat, nr. 127 om natalizumab og nr. 254 om fingolimod. Disse dokumentene konkluderer med at gjennom “Individual funding requests” kan det benyttes andrelinje medikamenter etter at førstelinje medikamenter (eller natalizumab direkte om det er stor sykdomsaktivitet). Hverken blant førstelinje eller annenlinje medikamentene gis det anbefalinger basert på kostnader, men anbefalingene er basert på tydelig definerte kliniske kriterier. I de norske LIS-anbefalingene gis det heller ingen føringer for valg av annenlinje-behandling, mens det altså foreligger instruks i Norge om å velge det anbefalte førstelinje-medikamentet, om ikke det journalføres grunner for unntak fra denne regelen.

Gjennom det pågående arbeidet med en fullstendig metodevurdering vedrørende bruk av legemidler ved multipel sklerose som nå utføres av «Nasjonalt system for vurdering av nye metoder i spesialisthelsetjenesten» (<https://nyemetoder.no/metoder/fullstendig-metodevurdering-multippel-sklerose-ms>), kan Norge nærme seg det engelske godkjenningssystemet, der ansvar for metodevurderinger og terapi-anbefalinger er tydelig samordnet og plassert hos helsemyndighetene. Det blir interessant å se hvilken rolle LIS får i forhold til «Nasjonalt system for vurdering av nye metoder i spesialisthelsetjenesten». Uansett er det svært viktig at norske retningslinjer for MS-behandling og MS-LIS-anbefalingene utarbeides og publiseres straks etter at det er tilgjengelig nye medikamenter, slik at pasientene raskt får nytte av de medisinske fremskrittene vårt helsevesen velger å bruke ressurser på.

6 Konklusjon

Denne studien av MS-pasienter som i perioden januar 2011 til september 2014 startet med immunmodulerende MS-behandling ved OUS bekrefter at man i stor grad har prøvd å etterleve nasjonale retningslinjer for MS-behandling og MS LIS-anbefalingene, men at mange pasienter sluttet eller skiftet til et annet medikament i løpet av 1-2 år. Årsaken til dette var delvis bivirkninger, terapi-svikt og at pasienten selv ønsket å bruke et annet medikament enn det som var anbefalt av LIS. Man bør derfor vurdere å medregne kostander for pasient og helsevesen ved medikamentbytte i kostnadsanalysene ved LIS-anbefalinger. Studien gir også støtte til den endrede praksis ved LIS-anbefalingen for 2015, der peroral behandling med Aubagio® likestilles med injeksjonsbehandling med Extavia®. Studien gir i tillegg støtte til større grad av persontilpassede medikamentvalg, som det vil være viktig å ta hensyn til ved utarbeiding av fremtidige behandlings-retningslinjer og anbefalinger i Norge.

7 Referanser

7.1 Vitenskapelige artikler

- ASCHERIO, A. & MUNGER, K. L. 2007a. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: the role of infection. *Ann.Neurol.*, 61, 288-299.
- ASCHERIO, A. & MUNGER, K. L. 2007b. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part II: Noninfectious factors. *Ann.Neurol.*, 61, 504-513.
- BERG-HANSEN, P., MOEN, S., HARBO, H. & CELIUS, E. 2014. High prevalence and no latitude gradient of multiple sclerosis in Norway. *Mult.Scler.*
- CELIUS, E. G. & SMESTAD, C. 2009. Change in sex ratio, disease course and age at diagnosis in Oslo MS patients through seven decades. *Acta Neurol Scand Suppl*, 27-9.
- COMPSTON, A. 2005. The distribution of multiple sclerosis. In: A, C. (ed.) *Mc Alpine's multiple sclerosis*. London: Churchill-Livingstone.
- COMPSTON, A. 2014. Update on disease modifying therapies in MS. *Mult Scler Relat Disord*, 3, 767.
- COMPSTON, A. & COLES, A. 2008. Multiple sclerosis. *Lancet*, 372, 1502-17.
- FREEDMAN, M. S., COMI, G., DE STEFANO, N., BARKHOF, F., POLMAN, C. H., UITDEHAAG, B. M., LEHR, L., STUBINSKI, B. & KAPPOS, L. 2014. Moving toward earlier treatment of multiple sclerosis: Findings from a decade of clinical trials and implications for clinical practice. *Mult Scler Relat Disord*, 3, 147-55.
- FRIESE, M. A., SCHATTLING, B. & FUGGER, L. 2014. Mechanisms of neurodegeneration and axonal dysfunction in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*, 10, 225-38.
- FØRDE, O (siterer MYHR, KM). Store forskjeller i MS-behandlingen - Flere bør få medisiner. *MS bladet*, nr. 2, 2015
- GOURRAUD, P. A., HARBO, H. F., HAUSER, S. L. & BARANZINI, S. E. 2012. The genetics of multiple sclerosis: an up-to-date review. *Immunol Rev*, 248, 87-103.
- IFNB-MS-STUDY-GROUP 1993. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology*, 43, 655-61.
- IMSGC 2011. Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. *Nature*, 476, 214-219.
- IMSGC 2013. Analysis of immune-related loci identifies 48 new susceptibility variants for multiple sclerosis. *Nat.Genet.*, 45, 1353-1360.

- JACOBS, L. D., COOKFAIR, D. L., RUDICK, R. A., HERNDON, R. M., RICHERT, J. R., SALAZAR, A. M., FISCHER, J. S., GOODKIN, D. E., GRANGER, C. V., SIMON, J. H., ALAM, J. J., BARTOSZAK, D. M., BOURDETTE, D. N., BRAIMAN, J., BROWNSCHIEDLE, C. M., COATS, M. E., COHAN, S. L., DOUGHERTY, D. S., KINKEL, R. P., MASS, M. K., MUNSCHAUER, F. E., 3RD, PRIORE, R. L., PULLICINO, P. M., SCHEROKMAN, B. J., WHITHAM, R. H. & ET AL. 1996. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol*, 39, 285-94.
- JOHNSON, K. P., BROOKS, B. R., COHEN, J. A., FORD, C. C., GOLDSTEIN, J., LISAK, R. P., MYERS, L. W., PANITCH, H. S., ROSE, J. W. & SCHIFFER, R. B. 1995. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology*, 45, 1268-76.
- MCDONALD, W. I., COMPSTON, A., EDAN, G., GOODKIN, D., HARTUNG, H. P., LUBLIN, F. D., MCFARLAND, H. F., PATY, D. W., POLMAN, C. H., REINGOLD, S. C., SANDBERG-WOLLHEIM, M., SIBLEY, W., THOMPSON, A., VAN DEN, N. S., WEINSHENKER, B. Y. & WOLINSKY, J. S. 2001. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann.Neurol.*, 50, 121-127.
- MONTALBAN, X., INSHASI, J. S., COLES, A. J., HARTUNG, H. P., HAVRDOVA, E., SELMAJ, K. W., MARGOLIN, D. H., PALMER, J. & OYUELA, P. 2014. Efficacy and safety of Alemtuzumab in treatment-naive patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Four-year follow-up of the Care-MS I study. *Mult Scler Relat Disord*, 3, 761-2.
- MYHR, K. M. 2010. [Pharmacological treatment of multiple sclerosis]. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 130, 490-2.
- NOU 2014-12. Åpent og rettferdig. *Norges offentlige utredninger*, 12.
- NYGAARD, G. O., WALHOVD, K. B., SOWA, P., CHEPKOECH, J. L., BJORNERUD, A., DUE-TONNESSEN, P., LANDRO, N. I., DAMANGIR, S., SPULBER, G., STORSVE, A. B., BEYER, M. K., FJELL, A. M., CELIUS, E. G. & HARBO, H. F. 2015. Cortical thickness and surface area relate to specific symptoms in early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler*, 21, 402-14.
- ONTANEDA, D., COHN, S. & FOX, R. J. 2014. Risk stratification and mitigation in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*, 3, 639-649.
- PAOLICELLI, D., MANNI, A., DIRENZO, V., D'ONGHIA, M., TORTORELLA, C., ZOCCOLELLA, S. & TROJANO, M. 2015. Long term cardiac safety and tolerability of Fingolimod in Multiple Sclerosis: A post-marketing study. *J Clin Pharmacol*.
- POLMAN, C. H., REINGOLD, S. C., BANWELL, B., CLANET, M., COHEN, J. A., FILIPPI, M., FUJIHARA, K., HAVRDOVA, E., HUTCHINSON, M., KAPPOS, L., LUBLIN, F. D., MONTALBAN, X., O'CONNOR, P., SANDBERG-WOLLHEIM, M., THOMPSON, A. J., WAUBANT, E., WEINSHENKER, B. & WOLINSKY, J. S.

2011. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*, 69, 292-302.
- PRISMS-STUDYGROUP 1998. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet*, 352, 1498-504.
- SIMPSON, S., JR., BLIZZARD, L., OTAHAL, P., VAN DER MEI, I. & TAYLOR, B. 2011. Latitude is significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: a meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 82, 1132-41.
- SMESTAD, C., SANDVIK, L., HOLMOY, T., HARBO, H. F. & CELIUS, E. G. 2008. Marked differences in prevalence of multiple sclerosis between ethnic groups in Oslo, Norway. *J.Neurol.*, 255, 49-55.
- STORTINGSPROPOSISJON. nr. 1 2005-2006.
- SVENSSON, M. & FAJUTRAO, L. 2014. Costs of formal and informal home care and quality of life for patients with multiple sclerosis in sweden. *Mult Scler Int*, 2014, 529878.
- TUR, C. & MONTALBAN, X. 2014. Natalizumab: risk stratification of individual patients with multiple sclerosis. *CNS Drugs*, 28, 641-8.
- WEINSHENKER, B. G. 1995. The natural history of multiple sclerosis. *Neurol.Clin.*, 13, 119-146.
- WEINSHENKER, B. G., BASS, B., RICE, G. P., NOSEWORTHY, J., CARRIERE, W., BASKERVILLE, J. & EBERS, G. C. 1989. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain*, 112 (Pt 1), 133-146.

7.2 Nettsteder

- <http://www.lisnorway.no/>
- <https://helsedirektoratet.no/Lists/Publikasjoner/Attachments/276/Nasjonale-faglige-retningslinjer-diagnostikk-attakk-og-sykdomsmodifiserende-behandling-av-multippel-sklerose-IS-1905.pdf>)
- <http://www.dagensmedisin.no/nyheter/forste-norske-retningslinjer-for-stamcellebehandling-ved-ms/>
- <https://helsedirektoratet.no/publikasjoner/helhetlig-finansiering-legemidler-kartleggingsrapport>
- <http://ous-research.no/harbo>

- <http://www.nice.org.uk/Media/Default/About/what-we-do/NICE-guidance/NICE-technology-appraisals/Illustrative-TA-list-and-QALY-shortfall.pdf> [27.10.14].
- <http://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2013/10/d04-p-b.pdf>
- <http://guidance.nice.org.uk/TA32>. NICE Clinical Guidance 32, Beta interferon and glatiramer acetate for the treatment of multiple sclerosis, 2002.
- <http://guidance.nice.org.uk/TA127...> NICE Clinical Guidance 127, Natalizumab for the treatment of adults with highly active relapsing–remitting multiple sclerosis, 2004.
- <http://guidance.nice.org.uk/TA254/>. NICE Clinical Guidance 254, Fingolimod for the treatment highly active relapsing–remitting multiple sclerosis, 2012.

7.3 Brev

- Brev fra LIS til Helseforetakene 2011
- Brev fra LIS til Helseforetakene 2012
- Brev fra LIS til Helseforetakene 2013
- Brev fra LIS til Helseforetakene 2014
- Brev fra LIS til Helseforetakene 2015

