

Forslag om nasjonal metodevurdering

Viktig informasjon – se på dette først!

- Innsendte forslag til nasjonale metodevurderinger vil bli publisert i sin helhet. Dersom forslagsstiller mener det er nødvendig informasjon for utfylling av skjemaet som ikke kan offentliggjøres ta kontakt med sekretariatet før innsending.
Forslagsstiller er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet (kryss av):
- Forslagsstiller har fylt ut punkt 17 nedenfor «Interesser og eventuelle interessekonflikter» (kryss av):
- Dette skjema brukes for å sende inn forslag om metodevurdering på nasjonalt nivå i Nye metoder. Skjema gjelder ikke forslag om forskningsprosjekter. En metodevurdering er en type kunnskapsoppsummering, og for at en slik skal kunne utføres behøves dokumentasjon eksempelvis fra gjennomførte kliniske studier. Manglende dokumentasjonsgrunnlag kan være en av årsakene til at Bestillerforum RHF ikke gir oppdrag om en metodevurdering.
- Hvis forslaget gjelder et medisinsk utstyr, er forslagsstiller kjent med dokumentet «[Veiledende kriterier for håndtering av medisinsk utstyr i Nye metoder](#)» (link) (kryss av):

Kontaktinformasjon:

Navn på forslagsstiller (organisasjon/institusjon/foretak/produsent):

LIS-MS spesialistgruppe

Elisabeth G. Celius, Oslo universitetssykehus HF
 Astrid Edland, Vestre Viken HF, Drammen sykehus
 Randi C. Haugstad, Haukeland universitetssjukehus HF
 Trygve Holmøy, Akershus universitetssykehus HF
 Margitta T. Kampman, Universitetssykehuset Nord-Norge
 Rune Midgard, Helse Møre og Romsdal HF - Molde sjukehus
 Kjell-Morten Myhr, Universitetet i Bergen og Haukeland universitetssjukehus
 Ragnhild Wehus Oslo universitetssykehus HF

Anne Helen Ognøy, Sykehusinnkjøp HF, LIS
 Geir Ove Andersen, Sykehusinnkjøp HF, LIS
 Erik Sagdahl, Sykehusinnkjøp HF, LIS

Navn på kontaktperson:

Kjell-Morten Myhr

Telefonnummer:

41447868 (mobil); 55976031 (kontor); 55975045 (ekspedisjon – jobb)

E-postadresse:

Kjell-Morten.Myhr@uib.no / kjell-morten.myhr@helse-bergen.no

Dato og sted:

Bergen, 30-JAN-2018

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

*Denne kan endres under den videre behandlingen i systemet

Rituximab behandling ved multippel sklerose (MS)

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Rituximab (Roche) er en anti-B-celle terapi som har vært utprøvd ved MS siden første del av 2000-tallet. Det er gjort fase-II studier ved både attackpreget MS (RRMS) og ved primær progressiv MS (PPMS). Etter dette er det gjort fase-II og – III studier ved et annet anti-B-celle terapi medikament (ocrelizumab - Roche) som nå er under registrering/godkjenning for både RRMS og PPMS. Ytterligere et anti-B-celle terapi medikament (ofatumumab - Novartis) er også undersøkt i en fase-II og er under utprøving i en fase-III studie.

Rituximab har over flere år vært i utstrakt off label bruk ved MS i Sverige – og er nå den mest brukte behandlingen der. Svenske kolleger har publisert en rekke artikler knyttet til effekt og sikkerhet ved rituximab behandling ved MS. Omfang av off-label bruk i varierer i Norge og blir i varierende grad systematisk registrert i Norsk MS-Register og Biobank (et nasjonalt medisinsk kvalitetsregister). Det foreligger foreløpig ikke publisert sammenstillinger av erfaringer fra bruken i Norge. Det er nylig blitt tilgjengelig rituximab-biosimilar-produkter i Norge.

Ved enkelte tilstander som kan være vanskelig å skille fra MS som nevromyelitis spektrum sykdom (NMO-SD) kan konvensjonelle MS-preparater ha ugunstig effekt, mens rituximab har fordelaktig effekt – og ofte anbefalt behandling.

Det er derfor et behov for en metodevurdering for vurdering av dokumentasjonsgrunnlaget for bruken av rituximab ved MS. Det er også rimelig å vurdere en sammenlikning med annen anti-B-celle terapi (ocrelizumab og evt. ofatumumab).

3. Kort beskrivelse av dagens tilbud (Hvilken metode(r) brukes nå? Status for metoden (gir kurativ behandling, forlenget levetid etc.) Vil metoden som foreslås vurdert erstatte eller komme i tillegg til dagens tilbud?)

Det finnes flere medikamenter ved varierende effekt, bivirkningsprofil og kostnad til behandling av MS. Det vises til Nasjonal faglig retningslinje (Helsedirektoratet: <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/multippel-sklerose>) og nylig fullstendig metodevurdering (<https://nyemetoder.no/metoder/multippel-sklerose-ms-fullstendig-metodevurdering>)

- | 4. Hva gjelder forslaget? | Ja | Nei |
|---|-------------------------------------|-------------------------------------|
| En helt ny og innovativ metode? | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Et nytt bruksområde, eller en ny indikasjon for en etablert metode? | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| En sammenlikning mellom flere metoder? | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

- | | | |
|---|-------------------------------------|-------------------------------------|
| Er metoden tatt i bruk? | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Hvis ja – metode tatt i bruk i klinisk praksis? | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Hvis ja – metode tatt i bruk innen forskning/utprøving? | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Re-evaluering av metode som er tatt i bruk i klinisk praksis? | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Er metoden relevant for utfasing? | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |

"Klikk her og beskriv. Inkluder også utfyllende opplysninger om eventuell bruk av metoden"

5. Hva omfatter metoden (flere kryss mulig)?

- | | |
|---|-------------------------------------|
| Legemiddel | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Medisinsk utstyr/IVD medisinsk utstyr som er CE-merket* | <input type="checkbox"/> |

*Hvis metoden er CE-merket: Hva er den CE-merket som og til hvilket bruksområde?

"Klikk her og angi hva metoden er CE-merket som og til hvilket bruksområde."

- | | |
|---|--------------------------|
| Medisinsk utstyr/IVD medisinsk utstyr som <u>ikke</u> CE-merket | <input type="checkbox"/> |
| Prosedyre | <input type="checkbox"/> |
| Screening | <input type="checkbox"/> |
| Høyspesialiserte tjenester/nasjonale tilbud | <input type="checkbox"/> |
| Organisatorisk oppsett av helsetjenesten | <input type="checkbox"/> |
| Annet (beskriv) | <input type="checkbox"/> |

Medikament for pt. «off label» behandling av multipel sklerose

6. Metodens bruksområde:

- Forebygging
- Utredning og diagnostikk
- Behandling
- Rehabilitering
- Spesialisthelsetjenesten
- Primærhelsetjenesten

Forebyggende behandling (immunmodulering) ved multippel sklerose

7. Finansieringsansvar

Ja Nei

- Har spesialisthelsetjenesten et finansieringsansvar for metoden i dag
- Vil spesialisthelsetjenesten kunne få finansieringsansvar for metoden?

All MS-behandling bekostes av sykehusene (helseforetakene)

8. Er metoden omtalt i nasjonale faglige retningslinjer eller handlingsprogrammer utarbeidet av Helsedirektoratet?

Ja – kort omtalt som mulig off label behandling

9. Involverer metoden bruk av stråling (ioniserende/ikke-ioniserende)?

Ja Nei

"Klikk her og beskriv kort beskrivelse type strålekilde, utstyr og stråleeksponering"

10. Hvilke fagområde(r) gjelder metoden, og hvilke pasienter berøres? (Får metoden evt. også konsekvenser for andre grupper (som personell, pårørende?))

Nevrologi – pasienter med multippel sklerose (MS)

11. Hvilke aspekter er relevante for vurderingen? (flere kryss mulig)

- Klinisk effekt
- Sikkerhet/bivirkninger
- Kostnader/ressursbruk
- Kostnadseffektivitet
- Organisatoriske konsekvenser
- Etiske
- Juridiske

12. Foreslå hva som bør være hovedproblemstilling(er) for metodevurderingen, samt eventuelle underproblemstillinger (i samsvar med pkt. 10). For deg som er kjent med «PICO (Patient, Intervention, Comparator, Outcom) -begrepet»)- inkludere gjerne tentativt forslag til PICO.

Effekt og sikkerhet av rituximab behandling ved multipel sklerose

P = MS-pasienter med attakkpreget MS (RRMS) og progressiv MS.

I = Behandling med Rituximab.

C = Behandling med medikamenter med markedsføringstillatelse (MT) for MS-behandling, fortrinnsvis dem med best effekt som eksempelvis fingolimod, natalizumab, alemtuzumab og sannsynligvis nært forestående som ocrelizumab og cladribin. For progressiv MS er det foreløpig ingen medikamenter med MT for primær progressiv MS – men mulig vil ocrelizumab få dette i løpet av 2018.

O = Attakkrate, sykdomsprogresjon målt ved expanded disability status scale (EDSS), nye lesjoner på magnetisk resonanstomografi (MR) – T2 lesjoner og kontrast lesjoner (Gd+) – og eventuelt hjerneatrofi

13. Gi en kort begrunnelse for hvorfor det er viktig at metodevurderingen som foreslås bør gjennomføres:

Tilgjengelig dokumentasjon og praktisk klinisk erfaring fra off label behandling samt rapporter fra kolleger i Sverige indikerer god effekt av behandlingen med god compliance og adherence, og med lite bivirkninger til begrensede kostnader.

14. Kommenter metoden som forslås vurdert mht. følgende punkter:

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Multipel sklerose er en alvorlig sykdom – klassifisert blant den sykdommen som gir størst tap av gode leveår (konf Norheim-rapporten)

Forventet effekt

God effekt – muligens blant dem som er mest effektive ved MS

Sikkerhet (beskriv kort opplysninger om kjente risikoforhold, sikkerhetsaspekter og bivirkninger)

Det er rapportert om god sikkerhet

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

7000-7500 pasienter med RRMS – eller progressiv MS med inflammatorisk sykdomsaktivitet

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Potensielt besparende

Behov for revisjon av eksisterende nasjonale faglige retningslinjer, evt. utarbeidelse av nye

Ved evt. implementering av rituximab som et behandlingsalternativ

15. Oppgi referanser til dokumentasjon om metodens effekt og sikkerhet (eks. tidligere metodevurderinger). (Inntil 10 sentrale referanser oppgis. Ikke send vedlegg på dette trinnet i prosessen.)

1. Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, Vollmer T, Antel J, Fox RJ, et al. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine* 2008;358(7):676-688.
2. Bar-Or A, Calabresi PA, Arnold D, Markowitz C, Shafer S, Kasper LH, et al. Rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a 72-week, open-label, phase I trial. *Annals of Neurology* 2008;63(3):395-400.
3. Hawker K, O'Connor P, Freedman MS, Calabresi PA, Antel J, Simon J, Hauser S, Waubant E, Vollmer T, Panitch H, Zhang J, Chin P, Smith CH; OLYMPUS trial group. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Ann Neurol* 2009;66:460-471.
4. Kappos L, Li D, Calabresi PA, O'Connor P, Bar-Or A, Barkhof F, et al. Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet (London, England)* 2011;378(9805):1779-1787.
5. Sorensen PS, Lisby S, Grove R, Derosier F, Shackelford S, Havrdova E, et al. Safety and efficacy of ofatumumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2 study. *Neurology* 2014;82(7):573-581.
6. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, Lublin F, Montalban X, Rammohan KW, Selmaj K, Traboulsee A, Wolinsky JS, Arnold DL, Klingelschmitt G, Masterman D, Fontoura P, Belachew S, Chin P, Mairon N, Garren H, Kappos L; OPERA I and OPERA II Clinical Investigators. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2017;376:221-234.
7. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G, de Seze J, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, Lublin F, Rammohan KW, Selmaj K, Traboulsee A, Sauter A, Masterman D, Fontoura P, Belachew S, Garren H, Mairon N, Chin P, Wolinsky JS; ORATORIO Clinical Investigators. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2017;376:209-220.
8. Granqvist M, Borealm M, Poorghobad A, Svenningsson A, Salzer J, Frisell T, Piehl F. Comparative Effectiveness of Rituximab and Other Initial Treatment Choices for Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol.* 2018 Jan 8. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.4011. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 29309484.
9. Dunn N, Juto A, Ryner M, Manouchehrinia A, Piccoli L, Fink K, Piehl F, Fogdell-Hahn A. Rituximab in multiple sclerosis: Frequency and clinical relevance of anti-drug antibodies. *Mult Scler.* 2017 Jul 1:1352458517720044. doi: 10.1177/1352458517720044. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 28762877.
10. Spelman T, Frisell T, Piehl F, Hillert J. Comparative effectiveness of rituximab relative to IFN- β or glatiramer acetate in relapsing-remitting MS from the Swedish MS registry. *Mult Scler.* 2017 Jun 1:1352458517713668. doi: 10.1177/1352458517713668. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 28649912.
11. Salzer J, Svenningsson R, Alping P, Novakova L, Björck A, Fink K, Islam-Jakobsson P, Malmeström C, Axelsson M, Vågberg M, Sundström P, Lycke J, Piehl F, Svenningsson A. Rituximab in multiple sclerosis: A retrospective observational study on safety and efficacy. *Neurology.* 2016 Nov 15;87(20):2074-2081. Epub 2016 Oct 19. PubMed PMID: 27760868; PubMed Central PMCID: PMC5109942.
12. Alping P, Frisell T, Novakova L, Islam-Jakobsson P, Salzer J, Björck A, Axelsson M, Malmeström C, Fink K, Lycke J, Svenningsson A, Piehl F. Rituximab versus fingolimod after natalizumab in multiple sclerosis patients. *Ann Neurol.* 2016 Jun;79(6):950-8. doi: 10.1002/ana.24651. Epub 2016 Apr 20. PubMed PMID: 27038238.
13. Salzer J, Lycke J, Wickström R, Naver H, Piehl F, Svenningsson A. Rituximab in paediatric onset multiple sclerosis: a case series. *J Neurol.* 2016 Feb;263(2):322-326. doi: 10.1007/s00415-015-7979-x. Epub 2015 Nov 24. PubMed PMID: 26603152.
14. de Flon P, Laurell K, Söderström L, Gunnarsson M, Svenningsson A. Improved treatment satisfaction after switching therapy to rituximab in relapsing-remitting MS. *Mult Scler.* 2017 Aug;23(9):1249-1257. doi: 10.1177/1352458516676643. Epub 2016 Oct 25. PubMed PMID: 27780912.

16. Oppgi navn på produsenter/leverandører vedrørende metoden (dersom aktuelt/tilgjengelig):

Roche og muligens Sandoz og Celltrion Healthcare Hungary Kft.

17. Status for markedsføringstillatelse (MT) eller CE-merking: Når forventes MT- eller CE-merking? Eventuelt opplysning om planlagt tidspunkt for markedsføring).

Rituximab er ikke registrert / godkjent for bruk ved MS – og det vil sannsynligvis heller ikke bli søkt om det fra firma Roche da de har godkjent ocrelizumab i FDA og EMA for MS. Rituximab har MT på andre indikasjoner.

Det er også lite sannsynlig at Sandoz eller Celltrion Healthcare Hungary Kft. vil søke om godkjenning/markedsføringstillatelse.

18. Fritekstrubrikk (Supplerende relevant informasjon, inntil 300 ord.)

Se over

19. Interesser og eventuelle interessekonflikter

Beskriv forslagstillers relasjoner eller aktiviteter som kan påvirke, påvirkes av eller oppfattes av andre å ha betydning for den videre håndteringen av metoden som foreslås metodevurdert. (Eksempler: Forslagsstiller har økonomiske interesser i saken. Forslagsstiller har eller har hatt oppdrag i tilslutning til eller andre bindinger knyttet til metoden eller aktører som har interesser i metoden.)

- **KM Myhr** er medlem i LIS-MS-Spesialistgruppe (sender inn som representant for denne)
- **KM Myhr** er leder i fagråd for MS-forbundet
- **KM Myhr** har mottatt honorar for foredrag, deltatt i utprøvningsstudier, mottatt stipend eller forskningsstøtte eller deltatt på rådgivingsmøter for et eller flere av MS-legemiddelfirmaene siste tre år; Almirall, Biogen, Sanofi Genzyme, Merck, Novartis, Roche eller Teva.