

Forslag om nasjonal metodevurdering

Viktig informasjon – se på dette først og husk å krysse av!

- Innsendte forslag til nasjonale metodevurderinger vil bli publisert i sin helhet. Har du informasjon du mener 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 18 nedenfor: «Interesser og eventuelle interessekonflikter» (kryss av):
- Dette skjemaet brukes for å sende inn forslag om metodevurdering på nasjonalt nivå i Nye metoder. Skjemaet 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 forlagsstiller kjent med dokumentet [Veiledende kriterier for håndtering av medisinsk utstyr i Nye metoder](#) (link) (kryss av):

Opplysninger om forlagsstiller

Navn/kontaktperson	Lars Bø/Trygve Holmøy
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Nasjonalt kvalitets- og kompetansenettverk for multippel sklerose (NKKMS), Haukeland universitetssjukehus
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	97432421 / lars.bo@helse-bergen.no/
Dato for innsending av forslag	27.10.23

Opplysninger om metoden som foreslås

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

*Denne kan endres under den videre behandlingen i systemet for Nye metoder:

Brobehandling med natalizumab for pasienter med multippel sklerose som skal starte eller skifte til behandling med CD20-antistoffer

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

En stor del av multippel sklerose (MS)-pasientene mottar sykdomsbegrensende behandling. Alle disse behandlingene påvirker immunsystemet, fordi de skal forebygge immunbetennelse. De senere årene har det kommet slike behandlinger med svært god effekt, og behandlingsstrategien nå er å gi høyeffektiv MS-behandling så tidlig som mulig. Dette er basert på forskningsdata som viser at det å forsinke eller utsette høyeffektiv behandling gir en dårligere langtidsprognose.

De mest aktuelle høyeffektive MS-standardbehandlingene nå er anti-CD20 monoklonale antistoffer, fordi disse sannsynlig har best effekt. Av disse behandlingene er det i Norge mulig å bruke rituksimab, samt ofatumumab for en liten undergruppe, der hvor rituksimab er mindre egnet. Natalizumab er annet monoklonalt antistoff med svært god effekt, men dette er ikke tilgjengelig til vanlig bruk, grunnet usikker kostnadseffektivitet. Det er imidlertid gitt unntak for pasienter som har særskilt stor risiko for alvorlig forløp av covid-19.

Behandling med rituksimab er svært effektiv, og andelen som må skifte behandling på grunn av bivirkninger eller behandlingssvikt er lavere enn for andre sykdomsbegrensende MS-legemidler.

Den største utfordringen for å kunne opprettholde rituksimab-behandling hos den enkelte er øket infeksjonsrisiko. Registerstudier har vist signifikant økt risiko for alvorlige infeksjoner (definert som infeksjoner behandlet i sykehus) hos MS-pasienter som behandles med rituksimab. Samtidig viser data, blant annet fra covidpandemien, at behandling med rituksimab gir nedsatt humoral vaksinerespons. Dermed er det et stort behov for å få gjennomført vaksinasjoner før behandlingsstart med rituksimab, spesielt hos undergrupper av MS-pasientene som har øket risiko for ulike infeksjoner.

Vaksinasjonsprosessen kan ta noen måneder, og i denne perioden har pasientene behov for annen effektiv MS-sykdomsbegrensing, med et medikament som ikke nedsetter vaksinasjonseffekten. Natalizumab har begge disse to viktige egenskapene, og ville dermed kunne brukes som en slik «overgangsbehandling».

Når det har gått tilstrekkelig tid til at pasienten kan forventes å ha en god vaksinerespons kan en deretter starte med rituksimab-behandling. For de aller fleste vil et halvt år være tilstrekkelig til å ha gjennomført nødvendige vaksinasjoner.

Gruppene som ville være aktuelle for en slik overgangsbehandling i påvente av vaksine/vaksinerespons ville være MS-pasienter med generelt øket risiko for infeksjon, som eldre (>65 år), pasienter med hjertesykdom, lungesykdom, diabetes, eller annen kronisk sykdom som gir økt infeksjonstendens, samt pasienter med en høy invaliditetsgrad (EDSS >6, dvs oftest avhengig av ganghjelpemidler i det daglige).

Behov for vaksiner vil variere ut fra bosted, livsstil og andre individuelle forhold. Aktuelle vaksiner vil være influensavaksine, pneumokokkvaksine, covidvaksine, vaksine mot reaktivering av herpes zoster og mot flåttbåren hjernebetennelse.

I tillegg kommer helsepersonell med behov for hepatitt B-vaksine, som også ville ha behov for en overgangsbehandling.

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

Natalizumab er den eneste høyeffektive sykdomsbegrensende MS-behandlingen tilgjengelig i Norge som vil være egnet for slik bruk som overgangsbehandling.

Å åpne for bruken av natalizumab som overgangsbehandling vil redusere antallet årlige sykdomsinnleggelser og/eller dødsfall på grunn av infeksjon hos den aktuelle undergruppen av MS-pasienter.

Innføring av biotilsvarende medikamenter reduserer utgiftene til natalizumab betydelig.

4. Foreslå hva som bør være hovedproblemstilling(er) for metodevurderingen, samt eventuelle underproblemstillinger. For deg som er kjent med «PICO (Patient, Intervention, Comparator, Outcome) -begrepet», inkluder gjerne tentativt forslag til PICO.*

Risiko for sykehusinnleggelse/dødsfall hos MS-pasienter behandlet med rituksimab med god vs. nedsatt immunitet mot covid, pneumokokkpneumoni, influensa, varicella zoster

*PICO er et verktøy for å formulere presise problemstillinger i metodevurderingsarbeid. PICO er en forkortelse for Population/Problem – Intervention – Comparison – Outcome. PICO brukes til å presisere hvilken populasjon/problem som skal studeres, hvilke(t) tiltak (metode/behandling) som skal vurderes, hvilket tiltak det er naturlig å sammenligne med, og hvilke utfall/endepunkter det er relevant å måle/vurdere. PICO er viktig for planlegging og gjennomføring av en metodevurdering.

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

Dagens tilbud vil være:

- 1) Å akseptere unødig stor risiko for alvorlig infeksjon/død hos pasienter som i tråd med sterk anbefaling i Nasjonal faglig retningslinje starter høyeffektiv MS-behandling raskt etter diagnose.
- 2) Å akseptere økt risiko for MS-attakk og fremtidig prognosetap hos pasienter som utsetter oppstart med MS-behandling til de har oppnådd immunitet etter vaksinasjon

6. Forslaget gjelder:	Ja	Nei
En metode som er aktuell for spesialisthelsetjenesten	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
En ny og innovativ metode	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Et nytt bruksområde, eller en ny indikasjon for en etablert metode	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
En sammenligning mellom flere metoder	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Er metoden tatt i bruk?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Hvis ja – metode er tatt i bruk i klinisk praksis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hvis ja – metode er tatt i bruk innen forskning/utprøving	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Revurdering/utfasing av en metode som er tatt i bruk i klinisk praksis	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Eventuelle kommentarer til bruken av metoden:

For svakheter med dagens metode, se punkt 5.

7. Hva omfatter metoden som foreslås (flere kryss mulig)?

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

*Angi klassifisering og bruksområde:

MS-behandling ved landets nevrologiske avdelinger

- Medisinsk utstyr som ikke er CE-merket
- Prosedyre
- Screening
- Høyspesialiserte tjenester/nasjonale tilbud
- Organisatorisk oppsett av helsetjenesten
- Annet (beskriv)

8. Finansieringsansvar Ja Nei
- Har spesialisthelsetjenesten et finansieringsansvar for metoden i dag?
- Vil spesialisthelsetjenesten kunne få finansieringsansvar for metoden?

Eventuelle kommentarer:

MS-behandlingene dekkes av helseforetakene

9. Er metoden omtalt i nasjonale faglige retningslinjer eller handlingsprogrammer utarbeidet av Helsedirektoratet? Ja Nei
-

Angi eventuelt hvilke og kommenter eventuelt behov for endringer:

Behandling med natalizumab er omtalt i nasjonal metodebok (NevroNEL)

10. Involverer metoden bruk av stråling (ioniserende/ikke-ioniserende)? Ja Nei
-

Angi eventuelt type strålekilde, utstyr og stråleeksponering:

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

Nevrologi/MS-pasienter med attakkpreget forløp (RRMS)

12. Hvilke aspekter er relevante for metodevurderingen? (flere kryss mulig)

- Klinisk effekt
- Sikkerhet/bivirkninger
- Kostnader/ressursbruk

Kostnadseffektivitet	<input checked="" type="checkbox"/>
Organisatoriske konsekvenser	<input type="checkbox"/>
Etiske	<input checked="" type="checkbox"/>
Juridiske	<input type="checkbox"/>

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

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

MS er en kronisk ikke helbredelig nevrologisk sykdom som gir tap av fra 30- til mer enn 40 kvalitetsjusterte leveår. Sykdommen gir redusert livslengde

Forventet effekt

Færre dødsfall/sykehusinnleggelser for alvorlig infeksjon, mindre langtidsrisiko for invaliditet

Sikkerhet og bivirkninger

Risiko for alvorlig bivirkning ved behandling med natalizumab i inntil 6 måneder er lav

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Ca. 60 MS-pasienter årlig

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Sannsynlig lavere, siden alvorlige infeksjoner hos MS-pasienter er ressurskrevende

14. Oppgi referanser til dokumentasjon om metodens effekt og sikkerhet (eks. tidligere metodevurderinger). (Inntil 10 sentrale referanser oppgis. Ikke send vedlegg nå.)

1. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, Phillips JT, Lublin FD, Giovannoni G, Wajgt A, Toal M, Lynn F, Panzara MA, Sandrock AW; AFFIRM Investigators. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2006 Mar 2;354(9):899-910.
2. Luna G, Alping P, Burman J, Fink K, Fogdell-Hahn A, Gunnarsson M, Hillert J, Langer-Gould A, Lycke J, Nilsson P, Salzer J, Svenningsson A, Vrethem M, Olsson T, Piehl F, Frisell T. Infection Risks Among Patients With Multiple Sclerosis Treated With Fingolimod, Natalizumab, Rituximab, and Injectable Therapies. *JAMA Neurol.* 2019 Oct 7.
3. Januel E, Hajage D.....Louapre C. Association Between Anti-CD20 Therapies and COVID-19 Severity Among Patients With Relapsing-Remitting and Progressive Multiple Sclerosis *JAMA Netw Open.* 2023 Jun 1;6(6):e2319766. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.19766.
4. Zappulo E, Buonomo AR, Moccia M, Pinchera B, Villari R, Petracca M, Lanzillo R, Scotto R, Carotenuto A, Viceconte G, Schiano Moriello N, Bruno L, Gentile I, Brescia Morra V. Impact of an anti-infective screening and monitoring protocol together with infectious disease consultation in preventing infective adverse events in patients treated with anti-CD20/CD52 agents for multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2022 Jul;63:103814. doi: 10.1016/j.msard.2022.103814. Epub 2022 Apr 21. PMID: 35487032
5. König M, Lorentzen ÅR, Torgauten HM, Tran TT, Schikora-Rustad S, Vaage EB, Mygland Å, Wergeland S, Aarseth J, Aaberge IAS, Torkildsen Ø, Holmøy T, Berge T, Myhr KM, Harbo HF, Andersen JT, Munthe LA, Søråas A, Celius EG, Vaage JT, Lund-Johansen F, Nygaard OG. Humoral immunity to SARS-CoV-2 mRNA vaccination in multiple sclerosis: the relevance of time since last rituximab infusion and first experience from sporadic revaccinations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2023 Jan;94(1):19-22. doi: 10.1136/jnnp-2021-327612. Epub 2021 Oct 20.
6. Smets I, Reyes S, Baker D, Giovannoni G Blunted vaccines responses after ocrelizumab highlight need for immunizations prior to treatment. *Mult Scler Relat Disord.* 2021 May;50:102851. doi: 10.1016/j.msard.2021.102851. Epub 2021 Feb 21.
7. Kim W, Kim SH, Huh SY, Kong SY, Choi YJ, Cheong HJ, Kim HJ. Reduced antibody formation after influenza vaccination in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder treated with rituximab. *Eur J Neurol.* 2013 Jun;20(6):975-80. doi: 10.1111/ene.12132. Epub 2013 Mar 22.

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

Biogen

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

Natalizumab har MT, og patentet har nå gått ut

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

18. 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 forbindelse med, eller andre bindinger knyttet til metoden eller aktører som har interesser i metoden.)

Forslagsstiller har ingen økonomiske interesser i saken