

Egnethetsvurdering

ID-nummer	ID2025_082
Handelsnavn (virkestoff)	Cenrifki (tolebrutinib)
Virkningsmekanisme	Brutons tyrosin kinase (BTK)-hemmer som kan gå igjennom blod-hjernebarrieren.
Regulatorisk status	Anmodningen gjelder et nytt virkestoff. Legemidlet har ikke markedsføringstillatelse (MT) i Europa, men er til vurdering hos det Europeiske legemiddelbyrået (EMA). Anmoder angir at forventet tidspunkt for opinion i EMA er desember 2025.
Mulig indikasjon	Behandling av ikke-relapserende sekundær progressiv multippel sklerose (nrSPMS) for voksne.
Forventet dosering	Tablett á 60 mg oralt, en gang om dagen. Behandlingen er langvarig.
Forslag	Anmodning om vurdering
Innsendt av	Sanofi Norge (leverandør)
Bakgrunn	Multippel sklerose (MS) er en autoimmun, inflammatorisk, demyeliniserende sykdom i sentralnervesystemet (1). Sekundær progressiv MS (SPMS) er kjennetegnet ved akkumulert funksjonssvikt som utvikles gradvis etter gjennomgåtte angrep (2). De fleste pasientene med relapserende-remitterende MS (RRMS) vil over tid utvikle SPMS (2). Ved RRMS forverres funksjonen som en konsekvens av angrep, mens ved SPMS fortsetter sykdomsprogressjonen også mellom eventuelle angrep, eller uten angrep. Ved aktiv SPMS har pasienten enten angrep eller MR-aktivitet, mens inaktiv SPMS er uten både angrep og MR-aktivitet på tross av fortsatt sykdomsprogressjon. Ikke-relapserende SPMS (nrSPMS), som betyr at pasienten ikke har angrep, kan således være både aktiv og inaktiv, og både med og uten inflammasjon. Diagnosen SPMS stilles basert på grundig sykehistorie, ettersom det ikke finnes fysiske funn, biomarkører eller radiologiske kjennetegn for å stille diagnosen. I innspill til Nye metoder fra fagmiljøer blir det anslått at om lag 1000 pasienter har nrSPMS i Norge. Ifølge nasjonal faglig retningslinje for MS (3) (sist endret i 2025) skal SPMS med inflammatorisk sykdomsaktivitet behandles med høyeffektiv behandling, for eksempel i form av anti-CD20 antistoffer. Det finnes ingen evidensbasert behandling for pasienter med SPMS uten inflammatorisk sykdomsaktivitet. Ifølge Helsedirektoratet (4), er interferon beta-1b (innført, ID2014_023) og siponimod (metodevurdert, ikke innført, ID2019_040) tilgjengelig ved aktiv SPMS. Det foreligger avtaler fra Helseforetakene for legemidler til behandling av MS, utarbeidet av Sykehusinnkjøp HF (5). Effekt og sikkerhet av tolebrutinib ved nrSPMS er studert i en fullført, randomisert, placebokontrollert, dobbeltblindet, multisenter fase 3 studie, HERCULES (NCT04411641) (5). Pasientene ble randomisert 2:1 til tolebrutinib eller placebo, og fulgt i 48 måneder. Primærendepunkter i studien var tid til sykdomsprogressjon (6-måneders bekreftet funksjonsnedsettelse). Sekundærendepunkter var

	tid til sykdomsprogresjon (3-måneders bekreftet funksjonsnedsettelse), gjennomsnittlig antall nye eller forstørrede T2-hyperintense MR-lesjoner per år, tid til bedring i håndfunksjon (20 % økning HPT over minst tre måneder), tid til bedring av gangfunksjon (20 % økning i T25-FW over minst tre måneder), tid til bekreftet bedring av funksjonsnedsettelse med varighet over minst 6 måneder, prosentendring i hjernevolum, kognitiv funksjon, livskvalitet (MSQoL-54), uønskede hendelser. Eksplorative utfall: EQ-5D-5L, årlig attackrate, paramagnetiske rim-lesjoner (kronisk aktiv inflammasjon). Effekt og sikkerhet av tolebrutinib er også studert ved andre former for MS: - RRMS i to fullførte, randomiserte, teriflunomid-kontrollerte, multisenter fase 3 studier; GEMINI 1 (NCT04410978) og GEMINI 2 (NCT04410991) (6) - PPMS i en pågående, randomisert, placebo-kontrollert, dobbeltblindet fase 3 studie, PERSEUS (NCT04458051)
Preliminær PICO¹	P: I tråd med endelig godkjent indikasjon I: Tolebrutinib brukt i tråd med anbefalt dosering i preparatomtale. Tablett, 60 mg en gang daglig. C: Dagens standardbehandling: - BSC for nrSPMS pasienter uten inflammasjon - anti-CD20 (rituksimab) og interferon beta-1b for nrSPMS pasienter med inflammasjon. O: Tid til sykdomsprogresjon, attackrate, tid til bekreftet bedring av funksjonsnedsettelse, antall nye eller forstørrede MR-lesjoner per år, paramagnetiske rim-lesjoner, overlevelse, bivirkninger (lever), helserelatert livskvalitet (EQ-5D-5L), ressursbruk.
Vurdering fra Direktoratet for medisinske produkter	I nasjonal faglig retningslinje for MS skilles det mellom PPMS/SPMS med og uten inflammasjon. SPMS med inflammasjon behandles med høyeffektive sykdomsmodulerende legemidler, for eksempel anti-CD20 (rituksimab) eller interferon beta-1b, mens det ikke finnes behandling for SPMS uten inflammasjon. Det er ikke oppgitt i anmodningen om pasientene som deltok i HERCULES hadde inflammasjon eller ikke. I HERCULES hadde imidlertid 13 % av pasientene aktiv betennelse ved studiestart (≥ 1 gadolinium-enhancing lesjon på T1-vektet MR) (5), og pasientene som fikk tolebrutinib hadde signifikant lavere årlig rate av nye eller forstørrede lesjoner på T2-vektet MR sammenlignet med placebo (5), som begge kan indikere inflammatorisk sykdomsaktivitet. SPMS med tilstedeværelse av inflammasjon behandles med høyeffektiv sykdomsmodulerende behandling i norsk klinisk praksis, for eksempel anti-CD20 eller interferon beta-1b, mens komparator i HERCULES-studien var placebo + BSC. Det vil derfor være nødvendig med en evidenssyntese for å etablere relativ effekt av tolebrutinib sammenlignet med anti-CD20 og interferon beta-1b for subgruppen av pasienter med inflammasjon.

¹ Pasientpopulasjon, intervensjon, komparator og utfallsmål relevant for en eventuell metodevurdering

Anbefaling fra Direktoratet for medisinske produkter (knyttet til metodevurdering)	DMP mener det er nødvendig å vurdere om prioriteringskriteriene er oppfylt ved anmodet bruk. Det foreligger data som kan være egnet for en metodevurdering med en helseøkonomisk analyse (kostnad-nytte-analyse). DMP oppfordrer at leverandør avtaler et formøte med DMP før dokumentasjon sendes inn. Hensikten med formøtet er å fastsette PICO og få klarhet i hvilken dokumentasjon som skal ligge til grunn for innsendelsen.
Kilder	1) Treatment of secondary progressive multiple sclerosis in adults - UpToDate 2) Multippel sklerose (MS) - NEL - Norsk Elektronisk Legehåndbok 2) Helsedirektoratet - nasjonal faglig retningslinje for MS. 3) Beslutninger i Nye Metoder om bruk av sykdomsmodulerende legemidler - Helsedirektoratet. 4) Helseforetakenes avtaler for legemidler til behandling av MS. 5) Tolebrutinib in Nonrelapsing Secondary Progressive Multiple Sclerosis New England Journal of Medicine 6) Tolebrutinib versus Teriflunomide in Relapsing Multiple Sclerosis New England Journal of Medicine

Versjonslogg*

Dato	Hva
25.11.2025	Egnethetsvurdering ferdigstilt hos DMP

*Egnethetsvurderinger oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se [Legemiddelsøk.no](#). Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.