

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	Nikolas Weise
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Novartis Norge AS
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	M +47 451 418 70 Nikolas.weise@novartis.com
Dato for innsending av forslag	11.12.2020

Opplysninger om metoden som foreslås

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

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

Ny metodevurdering for siponimod (Mayzent®) på bakgrunn av faglig likeverdighet.

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Siponimod er en selektiv agonist av svingosin-1 fosfat-reseptor 1 og 5 som finnes på celleoverflaten til lymfocytter. Modulering av S1P-reseptorene fører til at lymfocytene forhindres fra å forlate lymfeknuten, og reduserer resirkuleringen av lymfocytter inn i sentralnervesystemet. Dette fører til at sentral inflammasjon begrenses hos personer med multippel sklerose (MS) (1,2). Siponimod administreres peroralt (2), og har vist å redusere sykdomsprogresjon (målt med EDSS) hos personer med relapserende MS med progresjon i fase 3 studien EXPAND (3). Nylige publiserte sekundære studieanalyser fra EXPAND-studien, viste en klinisk meningsfull forbedring i kognitiv prosesseringshastighet (målt med SDMT) hos over en tredjedel av de siponimod-behandlede pasientene sammenlignet med placebo (4). Den observerte forbedringen i kognitiv funksjon med siponimod, indikerer at det er en gevinst av behandlingen selv i en pasientgruppe med høy sykdomsbyrde (4, 5).

Referanser:

1. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). European Medicines Agency: Assessment report Mayzent. Procedure no. EMEA/H/C/004712/0000.Doc.ref EMA/CHMP/652767/2019. (14. November 2019). Hentet fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/mayzent-epar-public-assessment-report_en.pdf (hentet 10.desember 2020)
2. European Medicines Agency. Summary of Products Characteristics (SPC). Mayzent (siponimod). Hentet fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mayzent-epar-product-information_no.pdf (hentet 10.desember 2020)
3. Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, Fox RJ, Giovannoni G, Gold R, Vermersch P, Arnold DL, Arnould S, Scherz T, Wolf C, Wallström E, Dahlke F; EXPAND Clinical Investigators. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet*. 2018 Mar 31;391(10127):1263-1273. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30475-6.
4. Benedict RHB, Tomic D, Cree BA, Fox R, Giovannoni G, Bar-Or A, Gold R, Vermersch P, Pohlmann H, Wright I, Karlsson G, Dahlke F, Wolf C, Kappos L. Siponimod and Cognition in Secondary Progressive Multiple Sclerosis: EXPAND Secondary Analyses. *Neurology*. 2021 Jan 19;96(3):e376-e386. doi: 10.1212/WNL.0000000000011275.
5. Leavitt VM, Rocca M. Siponimod for Cognition in Secondary Progressive Multiple Sclerosis: Thinking Through the Evidence. *Neurology*. 2021 Jan 19;96(3):91-92. doi: 10.1212/WNL.0000000000011279.

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

Novartis har sent dokumentasjon til metodevurdering for siponimod til behandling av aktiv sekundær progressiv multippel sklerose (aSPMS). På bakgrunn av EUnetHTA sin rapport konkluderte Legemiddelverket med at det ikke kunne vises bedre effekt av siponimod sammenlignet med interferon beta-1b og Beslutningsforum besluttet 23. november at siponimod ikke skal innføres på dette tidspunktet. Legemiddelverket oppsummerer i sin rapport at «*andre legemiddel enn interferon betala-1b kan vere aktuelle som komparatorar ved SPMS*».

I etterkant av den veiledende kunngjøringen av LIS 2133 S1P reseptor modulatorer RRMS den 13. september 2020, samt veiledende kunngjøring av LIS 2105a MS den 29. oktober 2020, ble siponimod gruppert i samme gruppe med andre S1P reseptor modulatorer. I medisinsk praksis vil derfor bruken være overlappende med andre medikamenter i denne klassen. Det vil derfor tenkes at de andre S1P reseptor modulatorene, Fingolimod/ozanimod/ponesimod, vil brukes av pasienter i en progressiv fase både for de som har fått- og de som ikke har fått diagnosen aSPMS.

Formuleringen om sammenlignbarhet i de to anbudene har endret seg flere ganger, og det fremgår ikke klart hvorvidt spesialistgruppen har vurdert at siponimod kan bli brukt til de samme pasientene (se punkt 4. under) som andre S1P reseptor modulatorer. Det vises midlertidig til publiserte anbudsdokumentene av LIS 2105a MS, der siponimod ikke lenger er nevnt i gruppen med andre S1P reseptor modulatorer.

Legemiddelverket nevner i sin vurdering at «*I samsvar med retningslinjene poengterer klinikarar Legemiddelverket har vore i kontakt med at skillet mellom RRMS og SPMS ikkje er direkte relevant for behandlingsval i klinisk praksis.*» (se punkt 5. under).

Selv om siponimod brukes til pasienter med tegn på progresjon, mener Novartis at dagens publiserte konkurransedokumentene bør gjenspeile faglig likeverdighet dersom en ny metodevurdering bestilles.

Tilsvarende tidligere eksempler kan en slik vurdering gi grunnlag for en ny bestilling og metodevurdering som kan føre til innføring og et nytt verktøy til verktøykassen til MS behandlingen.

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.*

Siponimod kan bli sammenlignet med andre S1P-reseptor modulatorer for overlappende indikasjoner.

Pasientpopulasjon: Siponimod brukes til pasienter med aktiv sekundær progressiv MS (relapserende former av MS med tegn på progresjon). Novartis anslår at det per i dag er 667 pasienter som kan være relevant for behandling med siponimod. Dette er pasienter med progresjon som allerede står på behandling, og som vil bytte behandling til Mayzent eller andre medikamenter ved sykdomsgjennombrudd.

Intervensjon: Siponimod (Mayzent), jf. [Preparatomtale](#).

Komparator: Faglig likeverdige legemidler (S1P reseptor modulatorer).

Utfallsmål: Tilsvarende faglig likeverdige legemidler (S1P reseptor modulatorer).

*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?)

Per dags dato kan glatirameracetat, interferon beta (INFB), alemtuzumab, dimetylfumarat, kladribin, rituksimab, teriflunomid og ozanimod brukes ved behandling av MS. Gilenya og natalizumab gis ikke til nye pasienter.

Legemiddelverkets metodevurdering av siponimod (ID 2019_040) rapporterer følgende:

- Sjukdomsmodulerende behandling som blir sett i gang ved RRMS blir i stor grad videreført ved utvikling av SPMS og dei nemnde legemidla (red. anm. som over, med unntak at ozanimod som ikke var tilgjengelig ved metodevurdering) kan derfor være aktuelle som komparatorar. Av dei aktuelle legemidla er det berre INFB-1b som har spesifikk indikasjon til behandling av SPMS.
- I samsvar med retningslinjene poengterer klinikarar Legemiddelverket har vore i kontakt med at skillet mellom RRMS og SPMS ikkje er direkte relevant for behandlingsval i klinisk praksis.

På bakgrunn av punktene over mener Novartis at siponimod vil kunne være et ytterligere behandlingsalternativ innenfor gruppen MS-legemidler som er tilgjengelig i dag.

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 type="checkbox"/>	<input checked="" 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

Hvis ja – metode er tatt i bruk innen forskning/utprøving

Revurdering/utfasing av en metode som er tatt i bruk i klinisk praksis

Eventuelle kommentarer til bruken av metoden:

Siponimod er blant annet godkjent i Tyskland, Sverige, UK og Skottland, Italia, Frankrike og Spania. Metoden er under vurdering hos legemiddelmyndigheter i Danmark og Finland.

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

Legemiddel

Medisinsk utstyr som er CE-merket*

*Angi klassifisering og bruksområde:

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:

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

Angi eventuelt hvilke og kommenter eventuelt behov for endringer:

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

Pasienter med relapserende former av MS med tegn på progresjon (aktiv SPMS).

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

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

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

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Multipel sklerose anses som en alvorlig sykdom. Tidligere metodevurderinger har rapportert et absolutt prognosetap på 32.1 QALYs for RRMS pasienter (1), og 26 QALYs for PPMS pasienter (2).

(1) Hagen G, Lund UH, Fretheim A, Hamidi V. Disease modifying treatments for relapsing remitting multiple sclerosis. A health economic evaluation. 2019. Oslo: Norwegian Institute of Public Health, 2019.

(2) Statens Legemiddelverk. Ocrelizumab - Indikasjon II - Behandling av primær progressiv multipel sklerose. ID-nr 2016_100. 2018.

Forventet effekt

Faglig likeverdig til andre S1P reseptor modulatorer.

Sikkerhet og bivirkninger

Faglig likeverdig til andre S1P reseptor modulatorer.

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Det blir anslått at ca. 667 pasienter kan være aktuell for behandling med siponimod.

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Sammenlignbart med dagens behandlingstilbud.

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

SPC:

European Medicines Agency. Summary of Products Characteristics (SPC). Mayzent (siponimod). Hentet fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mayzent-epar-product-information_no.pdf (hentet 10.desember 2020)

Fase 2 studie attakkvis MS:

Selmaj K, Li DK, Hartung HP, Hemmer B, Kappos L, Freedman MS, Stüve O, Rieckmann P, Montalban X, Ziemssen T, Auberson LZ, Pohlmann H, Mercier F, Dahlke F, Wallström E. Siponimod for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (BOLD): an adaptive, dose-ranging, randomised, phase 2 study. *Lancet Neurol.* 2013 Aug;12(8):756-67. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70102-9.

Fase 3 studie på relapserende MS med progresjon:

Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, Fox RJ, Giovannoni G, Gold R, Vermersch P, Arnold DL, Arnould S, Scherz T, Wolf C, Wallström E, Dahlke F; EXPAND Clinical Investigators. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet.* 2018 Mar 31;391(10127):1263-1273. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30475-6.

Abstrakt (5 års EXPAND data på effekt og sikkerhet), ikke full publikasjon:

Kappos L, et al. Long-term Efficacy and Safety of Siponimod in Patients with SPMS: EXPAND Extension Analysis up to 5 Years. *Neurology.* 2020; 94 (15 Supplement).

Tidligere metodevurderinger:

Statens legemiddelverk. Metodevurdering for legemiddel finansiert i spesialisthelsetenesta. ID2019_040 Siponimod til behandling av sekundær progressiv multippel sklerose (SPMS). (16. September 2020). Hentet fra: [https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2019_040_Siponimod_Mayzent_%20sekund%C3%A6r%20progressiv%20multippel%20sklerose%20\(SPMS\)-%20hurtig%20metodevurdering%20-%20kun%20offentlig%20versjon.pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2019_040_Siponimod_Mayzent_%20sekund%C3%A6r%20progressiv%20multippel%20sklerose%20(SPMS)-%20hurtig%20metodevurdering%20-%20kun%20offentlig%20versjon.pdf) (hentet 10.desember 2020)

European network for health technology assessment. Siponimod for the treatment of adult patients with secondary progressive multiple sclerosis (SPMS) with active disease evidenced by relapses or imaging features of inflammatory activity. Project ID: PTJA08. (Version 2.0, 03/03/2020). Hentet fra: <https://eunetha.eu/wp-content/uploads/2020/03/PTJA08-siponimod-final-assessment-report-v2.0.pdf> (hentet 10.desember 2020)

Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). European Medicines Agency: Assessment report Mayzent. Procedure no. EMEA/H/C/004712/0000.Doc.ref EMA/CHMP/652767/2019. (oppdatert 14. November 2019). Hentet fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/mayzent-epar-public-assessment-report_en.pdf (hentet 10.desember 2020)

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

Novartis Norge AS

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

Norsk markedsføringstillatelse fra 13. januar 2020.

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.)

Novartis er markedsføreren av siponimod (Mayzent®).