

Forenklet metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

ID2021_099

Diroksimelfumarat (Vumerity) til
behandling av relapserende-
remitterende multippel sklerose
(RRMS)

Vurdering av innsendt dokumentasjon

02-02-2022

Statens legemiddelverk

FORORD

De regionale helseforetakene har ansvar for det nasjonale systemet for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, Nye metoder. Prinsippene for prioritering i helsetjenesten er angitt i stortingsmelding 34 (2015-2016), "Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering", vedtatt av Stortinget i 2016. Nye metoder skal bidra til at legemidler som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte, og dermed bidra til forsvarlig bruk av ressursene i helsetjenestene. Systemet for Nye metoder har vært lovfestet siden 2019 og er nærmere beskrevet på Nye metoder sine hjemmesider, nyemetoder.no.

Legemiddelverkets rolle er å vurdere enkeltstående legemidler, såkalte hurtige metodevurderinger. En hurtig metodevurdering er en kunnskapsoppsummering basert på kliniske data for effekt og sikkerhet samt kostnader knyttet til det aktuelle legemiddelet. I tillegg vurderes alvorlighetsgraden av den aktuelle sykdommen. Formålet med hurtige metodevurderinger er å utarbeide et grunnlag for å vurdere de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. For å vurdere nytte og ressursbruk beregnes merkostnaden for hvert "gode leveår" det nye legemidlet gir sammenlignet med dagens behandling. Med et godt leveår mener vi et år med "perfekt" helse, dvs. helt uten sykdom/plager. På fagspråket defineres dette som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY) og er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer. Legemiddelverket vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen); dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået, EMA, under markedsføringstillatelsesprosedyren.

Dokumentasjonsplikten ligger alltid hos legemiddelfirmaet som har markedsføringstillatelse for det aktuelle legemiddelet. Legemiddelverket kan gi veiledning til legemiddelfirmaet og innhente tilleggsopplysninger fra firmaet, det kliniske fagmiljøet og brukere. Legemiddelfirmaet utarbeider vanligvis en helseøkonomisk modell for å beregne forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et "godt leveår", for det aktuelle legemiddelet. I enkelte saker er det bestilt en forenklet metodevurdering, for eksempel begrenset til oppsummering av effekt og sikkerhet, eller en etablering av relativ effekt. Rapporten fra Legemiddelverket vil i slike tilfeller suppleres med et prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon LIS, der dette er nødvendig.

Beslutningsforum, som er satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene, tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene. Legemiddelverket har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen. I tillegg kan legemidler forbundet med stor usikkerhet/lav kvalitet på tilgjengelig dokumentasjon og/eller hvor det er store budsjettkonsekvenser, gis lavere prioritet.

Noe av informasjonen i Legemiddelverkets rapporter kan være taushetsbelagt. Legemiddelverket vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forv.l. §13,1, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på Legemiddelverkets hjemmesider (www.legemiddelverket.no).

OPPSUMMERING

Formål

Forenklet metodevurdering av Vumerity (diroksimelfumarat) til behandling av relapserende-remitterende multipel sklerose (RRMS). Legemiddelverket har oppsummert effekt og sikkerhet av behandling med Vumerity i henhold til bestilling ID2021_099, og godkjent preparatomtale.

Vurderingen tar utgangspunkt i en oppsummering av effekt og sikkerhet innsendt av Biogen.

Bakgrunn

Vumerity er et nytt legemiddel til behandling av RRMS. Virkestoffet i Vumerity ligner et annet legemiddel, dimetylfumarat (DMF, handelsnavn Tecfidera), som har blitt benyttet til behandling av RRMS siden 2014. Begge legemidlene administreres peroralt, og etter inntak blir begge konvertert til den aktive metabolitten monometylfumarat (MMF), som utøver den terapeutiske effekten av legemidlene. Biogen er MT-innehaver av både Vumerity og Tecfidera. Den generelle kliniske effekten av Vumerity ved behandling av RRMS er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse.

Om sykdom/tilstand

Multipel sklerose (MS) er en kronisk, autoimmun, nevrodegenerativ sykdom i sentralnervesystemet (CNS). Ved MS ødelegger kroppens eget immunforsvar isolasjonen rundt nervene i CNS, slik at nervene mister evnen til å overføres signaler raskt. Avhengig av hvilke deler av CNS som rammes kan dette føre til en rekke ulike symptomer. MS fører til irreversibelt tap av fysisk funksjon og kognisjon, og tap av livskvalitet. Omtrent 85–90 % av MS-pasientene har relapserende-remitterende MS (RRMS), som innebærer perioder med forverring av symptomer (attakker) som kan vare i noen dager eller uker, etterfulgt av gradvis bedring (remisjon). En remisjon kan vare i måneder eller år før neste forverring inntreffer. I fravær av behandling vil en betydelig andel av pasienter med RRMS oppleve gradvis forverring med økende funksjonstap med eller uten attakker, som kalles sekundær progressiv MS (SPMS).

Pasientgrunnlag

Om lag 13 000 pasienter lever med MS i Norge i dag, og det diagnostiseres rundt 400–500 nye tilfeller hvert år. Salgstall Legemiddelverket har innhentet antyder at omtrent 800 pasienter i Norge mottok behandling med DMF i 2021.

Behandling av RRMS i norsk klinisk praksis

Målet med behandling av RRMS er å redusere varighet og hyppighet av sykdomsattakker og dermed potensielt hindre progressiv utvikling av vedvarende funksjonsnedsettelse. Ifølge norske behandlingsretningslinjer bør alle pasienter med RRMS som nylig har hatt angrep eller fått påvist sykdomsaktivitet ved MR-undersøkelse uten forsinkelse tilbys sykdomsmodulerende behandling. Valg av sykdomsmodulerende behandling bør gjøres i samråd med pasienten basert på forventet nytte og risiko, og administrasjonsform. Ved valg av sykdomsmodifiserende behandling bør det også tas hensyn til blant

annet pasientens grad av sykdomsaktivitet, om det har vært sykdomsgjennombrudd under pågående behandling som gir grunnlag for endring av behandling, og legemidlenes bivirkningsprofil.

Alvorlighet og helsetap

RRMS er en alvorlig sykdom, med gradvis økende symptombyrde og tap av funksjon, og redusert levetid sammenlignet med normalbefolkningen. Ettersom dette er en forenklet metodevurdering som har som formål å oppsummere effekt og sikkerhet av det aktuelle legemidlet, har Legemiddelverket ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad. I Folkehelseinstituttets fullstendige metodevurdering av sykdomsmodifiserende legemidler for RRMS ble det anslått et absolutt prognosetap for denne pasientpopulasjonen på omtrent 32 kvalitetsjusterte leveår.

Effektdokumentasjon

Vumerity fikk innvilget MT i hovedsak på bakgrunn av at det ble dokumentert at de godkjente dosene Vumerity og DMF resulterer i bioekvivalente nivåer av den aktive metabolitten MMF. Ingen pivotale effektstudier av Vumerity er gjennomført, siden det forventes at Vumerity gir en samlet effekt- og sikkerhetsprofil som tilsvarer den for DMF.

Virkestoffet i Vumerity har en kjemisk struktur som medfører at den i motsetning til DMF ikke produserer metabolitten metanol. Ifølge Biogen vil dette føre til redusert forekomst av GI-bivirkninger sammenlignet med DMF. I den dobbeltblindete, randomiserte fase III-studien EVOLVE-MS-2 var det numerisk færre GI-bivirkninger hos pasientene som ble behandlet med Vumerity sammenlignet med DMF, men ifølge EMA ga ikke denne studien grunnlag for å hevde at Vumerity har bedre GI-tolerabilitet enn DMF. I de kliniske sikkerhetsstudiene av Vumerity var frekvens, alvorlighet og debuttidspunkt av bivirkningene som ble observert sammenlignbart med kjente sikkerhetsdata fra DMF, og det var ingen uventede sikkerhetsfunn av Vumerity i disse studiene.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har ikke beregnet budsjettkonsekvenser i denne metodevurderingen.

En oppsummering av behandlingstkostnader ved bruk av Vumerity til behandling av RRMS vil framkomme i et separat notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS).

INNHALDSFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
INNHALDSFORTEGNELSE	5
LOGG	6
ORDLISTE	7
1 BAKGRUNN.....	8
1.1 PROBLEMSTILLING	8
1.2 RELAPSERENDE-REMITTERENDE MULTIPPEL SKLEROSE.....	8
1.2.1 <i>Pasientgrunnlag</i>	8
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	9
1.4 BEHANDLING AV RELAPSERENDE-REMITTERENDE MULTIPPEL SKLEROSE	9
1.4.1 <i>Behandling med diroksimelfumarat</i>	9
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i>	9
1.4.3 <i>Plassering av diroksimelfumarat i behandlingstilbudet</i>	10
1.4.4 <i>Komparator</i>	10
1.4.5 <i>Behandling med dimetylfumarat</i>	10
2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON	11
2.1 STUDIE EVOLVE-MS-2 (11, 12).....	11
2.2 STUDIE EVOLVE-MS-1 (13)	13
2.3 SIKKERHET	13
3 OPPSUMMERING	14
REFERANSER.....	15
VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT.....	16

LOGG

Bestilling:	ID2021_099: Diroksimelfumarat (Vumerity) til behandling av relapserende-remitterende multipel sklerose (RRMS)
Bestillingsordlyd:	En forenklet metodevurdering med en oppsummering av effekt og sikkerhet (D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for diroksimelfumarat til behandling av relapserende remitterende multipel sklerose (RRMS). Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.
Forslagstiller:	Statens legemiddelverk
Legemiddelfirma:	Biogen
Preparat:	Vumerity
Virkestoff:	Diroksimelfumarat
Indikasjon:	Vumerity er indisert til behandling av voksne pasienter med relapserende-remitterende (attakkvis) multipel sklerose.
ATC-nr:	L04AX09
Prosess	
Tidspunkt for MT for legemiddelet	15-11-2021
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	01-07-2021
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	12-11-2021
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	10-01-2022
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	N/A
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	N/A
Rapport ferdigstilt:	02-02-2022
Saksbehandlingstid:	82 dager
Saksutredere:	Morten Søndena

ORDLISTE

CNS	Sentralnervesystemet
DMF	Dimetylfumarat
DRF	Diraksimelfumarat
EMA	European Medicines Agency
GI	Gastrointestinal
MMF	Monometylfumarat
MS	Multipel sklerose
MT	Markedsføringstillatelse
PPMS	Primær progressiv multipel sklerose
QALY	Kvalitetsjustert leveår
RRMS	Relapserende-remitterende multipel sklerose
SD	Standardavvik
SPMS	Sekundær progressiv multipel sklerose

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

Forenklet metodevurdering av legemiddelet Vumerity (diroksimelfumarat, DRF). Legemiddelverket har oppsummert effekt og sikkerhet ved bruk av DRF til behandling av relapserende-remitterende multipel sklerose (RRMS) i henhold til bestilling ID2021_099, og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i en oppsummering av effekt og sikkerhet innsendt av Biogen.

DRF fikk innvilget europeisk markedsføringstillatelse (MT) av det europeiske legemiddelbyrået (EMA) i november 2021, indisert til behandling av voksne pasienter med relapserende-remitterende (attakkvis) multipel sklerose (RRMS). DRF er i samme virkestoffgruppe som det godkjente legemidlet dimetylfumarat (DMF, handelsnavn Tecfidera), som har vært markedsført siden 2014 til behandling av RRMS. Begge legemidlene administreres oralt, og etter inntak blir begge konvertert til den aktive metabolitten monometylfumarat (MMF), som utøver den terapeutiske effekten av legemidlene. Biogen er MT-innehaver av både Vumerity og Tecfidera (1). Det er søkt om MT fra flere leverandører av generisk dimetylfumarat (DMF).

1.2 RELAPSERENDE-REMITTERENDE MULTIPPEL SKLEROSE

Multipel sklerose (MS) er en kronisk, autoimmun, nevrodegenerativ sykdom i sentralnervesystemet (CNS). Ved MS ødelegger kroppens eget immunforsvar isolasjonen rundt nervene i CNS, slik at nervene mister evnen til å overføres signaler raskt. Avhengig av hvilke deler av CNS som rammes kan dette føre til en rekke ulike symptomer, inkludert forstyrrelse av syn eller følesans og svikt i muskler. MS fører til irreversibelt tap av fysisk funksjon og kognisjon, og tap av livskvalitet (2, 3).

Diagnosen stilles vanligvis i 30-årsalderen, og dobbelt så mange kvinner som menn rammes av sykdommen. Omtrent 85–90 % av MS-pasientene har relapserende-remitterende MS (RRMS), som innebærer perioder med forverring av symptomer (attakker) som kan vare i noen dager eller uker, etterfulgt av gradvis bedring (remisjon). En remisjon kan vare i måneder eller år før neste forverring inntreffer. I fravær av behandling vil en betydelig andel av pasienter med RRMS oppleve gradvis forverring med økende funksjonstap med eller uten attakker, som kalles sekundær progressiv MS (SPMS) (2-4).

Om lag 10 % av MS-pasientene har primær progressiv MS (PPMS), hvor de opplever gradvis progresjon av symptomer og funksjonstap fra starten av, uten perioder med forverringer (2).

1.2.1 Pasientgrunnlag

Om lag 13 000 pasienter lever med MS i Norge i dag, og det diagnostiseres rundt 400–500 nye tilfeller hvert år (5). Salgstall Legemiddelverket har innhentet antyder at omtrent 800 pasienter i Norge mottok behandling med DMF i 2021.

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

RRMS er en alvorlig sykdom, med gradvis økende symptombyrde og tap av funksjon, og redusert levetid sammenlignet med normalbefolkningen. Ettersom dette er en forenklet metodevurdering som har som formål å oppsummere effekt og sikkerhet av det aktuelle legemidlet, har Legemiddelverket ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad. I Folkehelseinstituttets fullstendige metodevurdering av sykdomsmodifiserende legemidler for RRMS ble det anslått et absolutt prognosetap for denne pasientpopulasjonen på omtrent 32 kvalitetsjusterte leveår (QALYs) (6).

1.4 BEHANDLING AV RELAPSERENDE-REMITTERENDE MULTIPPEL SKLEROSE

1.4.1 Behandling med diroksimelfumarat

- *Indikasjon*
Diroksimelfumarat er indisert til behandling av voksne pasienter med relapserende-remitterende (atakkvis) multipel sklerose.
- *Virkningsmekanisme*
Etter inntak av diroksimelfumarat omdannes det til sin aktive form, monometylfumarat. Det antas at den aktive formen virker ved å øke effekten av et protein som kalles Nrf2. Nrf2 kontrollerer spesifikke gener som produserer antioksidanter. Aktivisering av Nrf2 og den resulterende økningen i antioksidanter ser ut til å kontrollere aktiviteten til immunsystemet og redusere CNS-skade hos pasienter med MS.
- *Dosering*
Startdosen er 231 mg to ganger daglig. Etter 7 dager skal dosen økes til den anbefalte vedlikeholdsdosen på 462 mg to ganger daglig. En midlertidig dosereduksjon til 231 mg to ganger daglig kan redusere forekomsten av flushing og gastrointestinale bivirkninger. Innen 1 måned bør den anbefalte dosen på 462 mg to ganger daglig gjenopptas.
- *Bivirkninger*
De vanligste bivirkningene ved behandling med diroksimelfumarat er flushing (rødming) og gastrointestinale problemer som diaré, kvalme og magesmerter.

For utfyllende informasjon, se preparatomtalen til Vumerity (7).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Det foreligger en nasjonal faglig retningslinje for behandling av MS, sist oppdatert i november 2021 (8). Målet med behandling av RRMS er å redusere varighet og hyppighet av sykdomsattakker og dermed potensielt hindre progressiv utvikling av vedvarende funksjonsnedsettelse (2). Ifølge retningslinjene bør alle pasienter med RRMS som nylig har hatt attack eller fått påvist sykdomsaktivitet ved MR-undersøkelse uten forsinkelse tilbys sykdomsmodulerende behandling. Valg av sykdomsmodulerende behandling bør gjøres i samråd med pasienten basert på forventet nytte og risiko, og administrasjonsform. Ved valg av sykdomsmodifiserende behandling bør det også tas hensyn til blant annet pasientens grad av sykdomsaktivitet, om det har vært sykdomsgjennombrudd under pågående behandling som gir grunnlag for endring av behandling, og legemidlenes bivirkningsprofil (8).

LIS-anbud

Det foreligger et LIS-anbud for innkjøp av legemidler til behandling av MS for perioden 01.05.2020–30.04.2023 for glatirameracetat og interferoner, og perioden 01.09.2021–31.08.2023 for øvrige legemidler. I anbudet er legemidler innenfor medikamentgrupper som anses som likeverdige rangert etter pris, mens øvrige legemidler som er inkludert i anbudet ikke er rangert. DMF er inkludert som et ikke-rangert behandlingsalternativ i gjeldende anbud (9).

1.4.3 Plassering av diroksimelfumarat i behandlingstilbudet

Både DRF og DMF utøver terapeutisk effekt ved at de etter inntak konverteres til den aktive formen MMF. DRF har derfor fått innvilget MT i hovedsak på bakgrunn av at det ble dokumentert at DRF og DMF resulterte i bioekvivalente doser MMF.

1.4.4 Komparator

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at relevant komparator for denne metodevurderingen er DMF.

1.4.5 Behandling med dimetylfumarat

- *Indikasjon*
Behandling av voksne med relapserende-remitterende (attakkvis) multipel sklerose.
- *Virkningsmekanisme*
Etter inntak av dimetylfumarat omdannes det til sin aktive form, monometylfumarat. Det antas at den aktive formen virker ved å øke effekten av et protein som kalles Nrf2. Nrf2 kontrollerer spesifikke gener som produserer antioksidanter. Aktivisering av Nrf2 og den resulterende økningen i antioksidanter ser ut til å kontrollere aktiviteten til immunsystemet og redusere CNS-skade hos pasienter med MS.
- *Dosering*
Startdose: 120 mg 2 ganger daglig. Etter 7 dager skal dosen økes til anbefalt vedlikeholdsdose på 240 mg 2 ganger daglig. Midlertidig dosereduksjon til 120 mg 2 ganger daglig kan redusere forekomsten av flushing og gastrointestinale bivirkninger. Anbefalt vedlikeholdsdose 240 mg 2 ganger daglig bør gjenopptas innen 1 måned.
- *Bivirkninger*
De vanligste bivirkningene ved behandling med diroksimelfumarat er flushing (rødming) og gastrointestinale problemer som diaré, kvalme og magesmerter.

For utfyllende informasjon, se preparatomtalen til Tecfidera (10).

2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON

Det viktigste dokumentasjonsgrunnlaget i forbindelse med MT-utredningen av DRF bestod av tre fase I-studier, som etablerte den relative biotilgjengeligheten av MMF mellom DRF og DMF. Ettersom det i disse studiene ble etablert at ved terapeutiske doser var nivået av MMF bioekvivalent mellom de to legemidlene, konkluderte EMA med at det var akseptabelt å ekstrapolere effekt og sikkerhet fra studier av DMF til å også gjelde DRF (1). Ingen pivotale effektstudier av DRF til behandling av RRMS ble derfor gjennomført, men det ble gjennomført to kliniske fase III sikkerhetsstudier av DRF: den dobbeltblindete, randomiserte, kontrollerte studien EVOLVE-MS-2, som undersøkte gastrointestinal (GI)-tolerabiliteten av DRF sammenlignet med DMF; og den åpne, pågående, érnarmete sikkerhetsstudien EVOLVE-MS-1. Til denne metodevurderingen har Biogen levert dokumentasjon fra de to fase III-studiene.

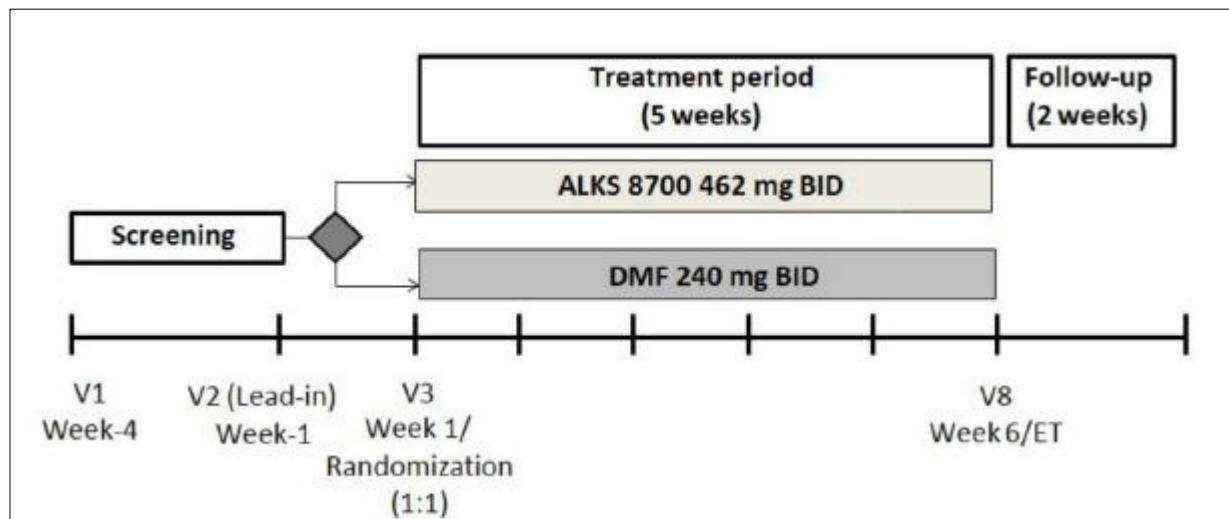
2.1 STUDIE EVOLVE-MS-2 (11, 12)

Studien EVOLVE-MS-2 var en dobbeltblindet, randomisert fase III-studie i to deler over fem uker, som skulle undersøke GI-tolerabiliteten til DRF sammenlignet med DMF ved bruk av verktøyene IGISIS¹ og GGISIS². Studien skulle i tillegg undersøke sikkerhet og tolerabilitet av DRF. Bakgrunnen for studien var at DRF har en kjemisk struktur som medfører at den i motsetning til DMF ikke produserer metabolitten metanol. På grunn av dette er det antatt at DRF vil medføre mindre lokal irritasjon i GI-trakten, som kan gi forbedret GI-tolerabilitet sammenlignet med DMF.

Studien bestod av to deler (del A og B), hvor begge deler var identiske med en femukers dobbeltblindet periode hvor pasientene ble randomisert til behandling med DRF eller DMF. De første 120 aktuelle pasientene ble randomisert til én av de to behandlingene i del A. Data fra del A skulle deretter benyttes til å modifisere GI-tolerabilitetsendepunktene og utvalgsstørrelsen til del B av studien. Studiedesignet til del A og B i studien er vist i figur 1.

¹ «Individual GI Symptom and Impact Scale». Spørreskjema som vurderer forekomst, intensitet, symptomdebut og funksjonell innvirkning av fem individuelle GI-symptomer: kvalme, oppkast, smerter i øvre abdomen, smerter i nedre abdomen, og diare. Pasienten gir hvert individuelle symptom en alvorlighetskår på en 11-poengsskala fra 0 (ikke opplevd) til 10 (ekstrem). Pasienten skal i tillegg angi i hvilken grad hvert symptom hindrer dem i å utføre daglige aktiviteter på en fempoengsskala fra «ikke i det hele tatt» til «ekstremt».

² «Global GI Symptom and Impact Scale». Spørreskjema som vurderer den totale intensitet, plagsomhet og funksjonelle innvirkning av GI-symptomer de siste 24 timer. Pasientene rangerer symptomene etter samme skalaer som i IGISIS-spørreskjemaet.



Figur 1: Studie design i EVOLVE-MS-2, del A og B (1).

Studien inkluderte voksne pasienter med RRMS og EDSS³ mellom 0 og 6, som var neurologisk stabile med ingen tegn til angrep de siste 30 dagene før randomisering. De første 120 pasientene som ble inkludert i del A i studien ble randomisert 1:1 til behandling med bioekvivalente doser med DRF eller DMF i henhold til preparatens respektive preparatomtaler. De neste 386 pasientene som ble inkludert ble deretter randomisert 1:1 til DRF- eller DMF-gruppen i del B av studien. Pasienter som fullførte del A eller B i studien fikk anledning til å gå videre over i den åpne sikkerhetsstudien EVOLVE-MS-1.

Det primære endepunktet i studien var antall dager hvor et individuelt symptom på IGISIS var ≥ 2 , relativt til eksponering i både del A og B av studien. Gjennomsnittlig antall dager med minst ett IGISIS-symptom ≥ 2 var 1,5 (SD 2,85) og 2,5 (SD 4,68) i henholdsvis DRF- og DMF-gruppen. Raten for IGISIS ≥ 2 mht. eksponeringsdager justert for studiedel, region, alder og BMI var 0,041 for DRF-gruppen og 0,076 for DMF-gruppen, som resulterte i en rate ratio på 0,542 (95% KI: 0,390, 0,754; $p=0,0003$), som tilsvarte en relativ reduksjon på 45,8 % i DRF-gruppen sammenlignet med DMF-gruppen.

I sin utredningsrapport konkluderte EMA imidlertid med at det ikke er demonstrert på en robust måte at DRF har bedre GI-tolerabilitet enn DMF. Det var små forskjeller mellom gruppene i gjennomsnittlig antall dager med IGISIS ≥ 2 , funnet ved hjelp av skalaer med tvilsom validitet og spesifisitet, med resultater fra både del A og B fra én enkelt studie. Ifølge EMA kan ikke dette anses som egnet dokumentasjon for å støtte at det er en fordel mht. GI-tolerabilitet ved DRF sammenlignet med DMF (1).

Samlet sett ble gastrointestinale bivirkninger observert hos 34,8 % av pasienter behandlet med DRF og hos 49,0 % av pasienter behandlet med DMF. Gastrointestinale bivirkninger etter oppstart av behandling med insidens på ≥ 5 % for henholdsvis DRF og DMF, var diaré (15,4 % og 22,3 %), kvalme (14,6 % og 20,7

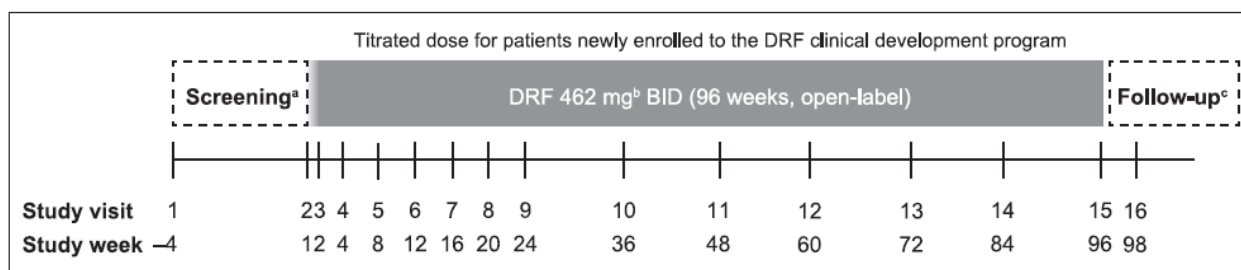
³ «Expanded Disability Status Scale». Mål på grad av uførhet ved MS. Angis på en skala fra 0 (ingen uførhet) til 10 (død som følge av MS) i inkrementer på 0,5.

%), smerter i øvre abdomen (6,7 % og 15,5 %), abdominalsmerter (6,3 % og 9,6 %), smerter i nedre abdomen (5,9 % og 6,8 %) og oppkast (3,6 % og 8,8 %).

1,6 % av pasientene i DRF-gruppen og 6,0 % av pasientene i DMF-gruppen avsluttet behandlingen prematurt i løpet av studien. Seponering som følge av gastrointestinal tolerabilitet var 0,8 % og 4,8 % for henholdsvis DRF og DMF.

2.2 STUDIE EVOLVE-MS-1 (13)

EVOLVE-MS-1 er en énarmet, åpen fase III-langtidsstudie som undersøker sikkerhet og tolerabilitet av langtidsbehandling med DRF. Studien består av en fire ukers screening-periode, etterfulgt av 96 uker med behandling med DRF og en to ukers oppfølgingsperiode (figur 2).



Figur 2: Studiedesign i EVOLVE-MS-1 (13).

Studien inkluderer pasienter som har fullført studien EVOLVE-MS-2, i tillegg til nye DRF-naive voksne pasienter med RRMS med stabil sykdom uten tegn til angrep de siste 30 dagene før screening. Ved datakutt september 2021 var totalt 1057 pasienter inkludert, og 464 av disse hadde fullført studien EVOLVE-MS-2.

Det primære endepunktet i studien er sikkerhet og tolerabilitet av DRF. Bivirkninger ble rapportert hos 88 % av alle pasientene, og hos 89 % av disse pasientene var bivirkningene av mild eller moderat alvorlighetsgrad. GI-bivirkninger ble rapportert hos 32 % av pasientene. Behandlingsavslutning som følge av bivirkninger forekom hos 8 % av pasientene, og <1 % var som følge av GI-bivirkninger.

2.3 SIKKERHET

Ifølge EMA sin utredningsrapport av DRF er det omfattende sikkerhetsdata og klinisk erfaring med DMF, og det er akseptabelt å ekstrapolere dette over til DRF. Frekvens, alvorlighet og debuttidspunkt av bivirkningene som ble observert i de kliniske studiene av DRF var sammenlignbart med kjente sikkerhetsdata fra DMF, og det var ingen uventede sikkerhetsfunn av DRF i disse studiene (1).

3 OPPSUMMERING

Diraksimelfumarat (DRF) er et nytt legemiddel til behandling av RRMS. DRF ligner et annet legemiddel, dimetylfumarat (DMF), som har vært benyttet til behandling av RRMS siden 2014. Det er søkt om markedsføringstillatelse (MT) fra flere leverandører av generisk dimetylfumarat. Etter peroralt inntak blir både DRF og DMF konvertert til den aktive formen MMF. DRF har fått innvilget MT i hovedsak på bakgrunn av at det er dokumentert at de godkjente dosene DRF og DMF resulterer i bioekvivalente nivåer av MMF. Ingen pivotale effektstudier av DRF er gjennomført, siden det forventes at DRF gir en samlet effekt- og sikkerhetsprofil som tilsvarer den for DMF.

DRF har en kjemisk struktur som medfører at den i motsetning til DMF ikke produserer metabolitten metanol. Ifølge Biogen vil dette føre til redusert forekomst av GI-bivirkninger sammenlignet med DMF. I den dobbeltblindete, randomiserte fase III-studien EVOLVE-MS-2 var det numerisk færre GI-bivirkninger hos pasientene som ble behandlet med DRF sammenlignet med DMF, men ifølge EMA ga ikke denne studien grunnlag for å hevde at DRF har bedre GI-tolerabilitet enn DMF. Den observerte sikkerhetsprofilen av DRF sammenfaller med kjente sikkerhetsdata av DMF, og det var ingen uventede sikkerhetsfunns av DMF i de kliniske sikkerhetsstudiene som er gjennomført.

En oppsummering av behandlingstkostnader ved bruk av DRF til behandling av RRMS vil framkomme i et separat notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS).

Statens legemiddelverk, 02-02-2022

Elisabeth Bryn
Enhetsleder

Morten Søndena
Saksutreder

REFERANSER

1. European Medicines Agency. Vumerity - Public Assessment Report 2021 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vumerity-epar-public-assessment-report_en.pdf].
2. Helsenorge. Multippel sklerose (MS) 2020 [Available from: <https://www.helsenorge.no/sykdom/hjerne-og-nerver/multippel-sklerose-ms/>].
3. Store Medisinske Leksikon. MS (Multippel sklerose) 2021 [Available from: [https://sml.snl.no/MS - multippel sklerose](https://sml.snl.no/MS_-_multippel_sklerose)].
4. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of Multiple Sclerosis 2015 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-multiple-sclerosis_en-0.pdf].
5. Biobank NM-Ro. NORSK MULTIPPEL SKLEROSE REGISTER OG BIOBANK - ÅRSRAPPORT 2020 MED PLAN FOR FORBEDRINGSTILTAK FOR 2021, 2021 [Available from: https://www.kvalitetsregistre.no/sites/default/files/2021-06/Norsk%20MS_register%20%C3%85rsrapport%202020.pdf].
6. Folkehelseinstituttet. HEALTH ECONOMIC EVALUATION: Disease modifying treatments for relapsing remitting multiple sclerosis 2019 [Available from: <https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/rapporter/2019/disease-modifying-treatments-for-relapsing-remitting-ms-rapport-2019-v2.pdf>].
7. European Medicines Agency. Preparatomtale - Vumerity 2021 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vumerity-epar-product-information_no.pdf].
8. Helsedirektoratet. Multippel sklerose - Nasjonal faglig retningslinje 2021 [Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/multippel-sklerose>].
9. Sykehusinnkjøp DL. Helseforetakenes avtaler for legemidler til behandling av MS 2021 [Available from: [https://sykehusinnkjop.no/seksjon/avtaler-legemidler/Documents/MS/Multippel sklerose.pdf](https://sykehusinnkjop.no/seksjon/avtaler-legemidler/Documents/MS/Multippel_sklerose.pdf)].
10. European Medicines Agency. Preparatomtale - Tecfidera 2014 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecfidera-epar-product-information_no.pdf].
11. Naismith RT, Wundes A, Ziemssen T, Jasinska E, Freedman MS, Lembo AJ, et al. Diroximel Fumarate Demonstrates an Improved Gastrointestinal Tolerability Profile Compared with Dimethyl Fumarate in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Results from the Randomized, Double-Blind, Phase III EVOLVE-MS-2 Study. *CNS Drugs*. 2020;34(2):185-96.
12. Wundes A, Wray S, Gold R, Singer BA, Jasinska E, Ziemssen T, et al. Improved gastrointestinal profile with diroximel fumarate is associated with a positive impact on quality of life compared with dimethyl fumarate: results from the randomized, double-blind, phase III EVOLVE-MS-2 study. *Ther Adv Neurol Disord*. 2021;14:1756286421993999.
13. Naismith RT, Wolinsky JS, Wundes A, LaGanke C, Arnold DL, Obradovic D, et al. Diroximel fumarate (DRF) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Interim safety and efficacy results from the phase 3 EVOLVE-MS-1 study. *Mult Scler*. 2020;26(13):1729-39.

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT

Biogen har ikke lagt ved kommentarer til denne metodevurderingen.