

# 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 19 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 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):

Roche Norge AS

Navn på kontaktperson:

Fredrik Haukaas

Telefonnummer:

22 78 90 00

E-postadresse:

Fredrik.haukaas@roche.com

Dato og sted:

11.02.2019

1. Forslagstillers tittel på forslaget:\*

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

Ocrevus (okrelizumab) til behandling av primær progressiv MS (PPMS) – vurdering av oppdaterte effektdata og ny vurdering av pasientantall basert på registerdata

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Metoden er allerede vurdert (ID2016\_100). Dette er kun et forslag om å vurdere en begrenset mengde tilleggsdokumentasjon som følge av lengre oppfølgingstid i registreringsstudiene og mer registerdata. Beslutningsforum etterspør i sin beslutning den 28. januar 2019 en vurdering av tilleggsdokumentasjonen som Roche sendte inn i forbindelse med pristilbudet den 29. november 2018. I pristilbudet lå det nye estimater for pasientantall samt studiedata med et datakutt som er gjort omtrent 2 år senere enn den forrige dokumentasjonen. Denne dokumentasjonen er svært lite omfattende, og vil kunne vurderes på kort tid.

Okrelizumab er et rekombinant humanisert monoklonalt antistoff som selektivt binder CD20- uttrykkende B-celler. CD20 er et antigen på celleoverflaten som finnes på pre-B-celler, modne og hukommelses-B-celler, men som ikke uttrykkes på lymfoide stamceller og plasmaceller. Okrelizumab er indisert til behandling av voksne pasienter med tidlig primær progressiv multippel sklerose (PPMS) med hensyn til sykdomsvarighet og grad av funksjonssvikt, og bildediagnostiske funn som er karakteristiske for inflammatorisk aktivitet.

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 ingen sykdomsmodulerende legemidler med regulatorisk godkjenning for PPMS, bortsett fra Ocrevus. Andre legemidler brukes i noen grad off-label, men stort sett er pasientene ubehandlet.

4. Forslaget gjelder:	Ja	Nei
En helt 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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hvis ja – metode er tatt i bruk i klinisk praksis	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hvis ja – metode er tatt i bruk innen forskning/utprøving	<input checked="" type="checkbox"/>	<input 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"/>

5. Hva omfatter metoden (flere kryss mulig)?

- Legemiddel
- Medisinsk utstyr/IVD medisinsk utstyr som er CE-merket\*

\*Hvis metoden er CE-merket:

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

- |  |                          |
|--|--------------------------|
| Medisinsk utstyr/IVD medisinsk utstyr som <u>ikke</u> er 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"/> |

"Klikk her og beskriv. Inkluder eventuelt hvem som er ansvarlig for utvikling av metoden"

6. Metodens bruksområde:

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

7. Finansieringsansvar Ja      Nei

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

Spesialisthelsetjenesten finansierer sykdomsmodulerende legemidler for behandling av MS, og Ocrevus har vært på virkestoffslisten til LIS-anbudene

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

- 

Ocrevus er nevnt under «Aktuelle legemidler» i retningslinjene

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

- 

"Klikk her og gi en kort beskrivelse av 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?))

Metoden er allerede vurdert (ID2016\_100), dette er kun et forslag om å vurdere en begrenset mengde tilleggsdokumentasjon som følge av at data fra lengre oppfølgingstid i registreringsstudien nå er tilgjengelig.

Metoden er aktuell for pasienter med tidlig primær progressiv multippel sklerose. Pårørende kan bli påvirket i den grad pasientene får bedre helse og trenger mindre hjelp som følge av oppbremsing av sykdommen.

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

- Klinisk effekt
- Sikkerhet/bivirkninger
- Kostnader/ressursbruk

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

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, Outcome) -begrepet»- inkluder gjerne tentativt forslag til PICO.

Ocrevus har allerede blitt metodevurdert ID2016\_100, dette er et forslag om vurdering av tilleggsinformasjon. Vennligst se under.

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

Ocrevus har blitt vurdert av Legemiddelverket for både PPMS og RMS. Begge indikasjonene var oppe i Beslutningsforum i oktober 2018, men fikk avslag, og det gjøres en vurdering etter fullstendig metodevurdering hos FHI (1). Roche leverte et nytt pristilbud 29. november 2018, og PPMS ble derfor tatt opp til ny beslutning 28. januar 2019. I pristilbudet lå det nye estimater for pasientantall samt oppdaterte studiedata. Data bestod av nye estimat på risiko for progresjon (hazard ratio) i subgrupper og med lenger oppfølgingstid. I tillegg benyttet vi både de svenske og norske MS-registrene til å estimere pasientantall. Denne dokumentasjonen reduserer estimatet på ICER og budsjettvirkningene vesentlig. Mye av dokumentasjonen er upublisert, og vil dermed ikke fanges opp av FHIs metodevurdering. FHIs metodevurdering inkluderte heller ikke PPMS før i 2019, og vi forventer derfor at det vil ta tid før den ferdigstilles. Dermed bør det i mellomtiden tilrettelegges for at Ocrevus kan tas i bruk for de pasientene som venter på behandling. I januar 2019 avsto Beslutningsforum Ocrevus, med begrunnelse om manglende kostnadseffektivitet og at leverandør ikke hadde delt all nødvendig dokumentasjon med Statens legemiddelverk (2,3).

Roche ønsker gjerne å dele dokumentasjonen med Statens legemiddelverk, og vi oppfatter dette som en oppfordring om å levere inn denne dokumentasjonen. Roche sendte i utgangspunktet ikke dokumentasjonen til vurdering da vi fikk beskjed om at det måtte innom Nye metoder, deretter bli tatt opp i et møte hos Bestillerforum, og at vi kunne risikere at det tok nye 180 dager med vurdering. Saken hadde allerede tatt lang tid: Vi bestemte oss derfor for å sende inn dokumentasjonen som tilleggsinformasjon i pristilbudet. Hovedresultatene ble fortsatt beregnet med dokumentasjonen Statens legemiddelverk hadde lagt til grunn.

I mai 2018, med en høyere pris enn den som ble tilbudt i november 2018, konkluderte Legemiddelverket med at kostnadene forbundet med innføring av Ocrevus i PPMS var innenfor, men i øvre sjikt (4). Med det nye tilbudet er ICER godt innenfor det som normalt aksepteres for pasientgrupper med denne alvorlighetsgraden, og de foreslåtte grensene i Magnussen-arbeidsgruppens rapport (5).

Vi ber nå om at Statens legemiddelverk gjør en rask vurdering av dokumentasjonen vi sendte til LIS/Beslutningsforum i november. Dette vil kunne resultere i et mer relevant estimat av ICER og av budsjettvirkningene. Det er svært lite omfattende dokumentasjon vi nå ønsker vurdert:

- Nye estimat av hazard ratio for sykdomsprogresjon (dette er eneste parameter som må endres i modellen), samt relevansen av datakuttet og pasientpopulasjonen som ligger til grunn for estimeringen av denne parameteren. Vi mener disse dataene bedre gjenspeiler de pasientene som vil kunne få behandlingen
- Oppdatert vurdering av bedre dokumenterte estimater for antall PPMS-pasienter som vil kunne få behandling med Ocrevus, i henhold til indikasjon. Ved å bruke MS-registeret og Norsk pasientregister er det svært tydelig at antallet pasienter er lavere enn tidligere estimat, og at Beslutningsforums grunnlag for beslutning kan forbedres betraktelig

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

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Svært alvorlig. Statens legemiddelverk har beregnet et absolutt prognosetap på 26 gode leveår (4), noe som er godt over den høyeste alvorlighetsgraden foreslått av Magnussen-arbeidsgruppen (5).

Forventet effekt

Dokumentasjonsgrunnlaget for effekt og sikkerhet av Ocrevus er basert på en randomisert, parallell gruppe, dobbeltblindet, fase III-studie i pasienter med PPMS (ORATORIO). I studien ble totalt 732 pasienter inkludert og randomisert 2:1 til behandling med enten Ocrevus eller placebo. I primæranalysen (Montalban et al.) hadde 32,9% av pasientene behandlet med Ocrevus sykdomsprogresjon (CDP-12), sammenlignet med 39,3% i placebo-armen. Disse resultatene har forbedret seg med lenger oppfølgingstid. I tillegg er det undergrupper av pasienter som bedre gjenspeiler de som vil bli behandlet i henhold til indikasjon. Det er data med lenger oppfølgingstid og i disse undergruppene Roche ønsker at Statens legemiddelverk vurderer.

Sikkerhet

De viktigste og hyppigst rapporterte bivirkningene rapportert i ORATORIO-studien var infusjonsrelaterte reaksjoner (IRR) og infeksjoner, med IRR som den vanligste bivirkningen hos pasienter som ble behandlet med Ocrevus (totalt 40,1 % av pasientene i Ocrevus-armen vs. 25,5 % i placebo-armen). Infeksjoner forekom hos 72,2 % av pasientene som fikk Ocrevus, mot 69,9 % av pasientene som fikk placebo (4).

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Ved å benytte data fra Norsk pasientregister, MS-registeret, data på sykdomsaktivitet fra fase III-studien ORATORIO, samt estimere antall pasienter med tidlig PPMS med data fra Svenska neuroregister vil i underkant av 200 pasienter vil være aktuelle for behandling av nåværende PPMS-pasienter. I tillegg vil det komme rundt 20-30 nye hvert år som vil kunne være aktuelle. Nærmere beskrivelse av disse tallene vil være del av dokumentasjonen som ev. skal vurderes av Statens legemiddelverk.

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Ettersom PPMS-pasienter i dag stort sett ikke får behandling vil det ha budsjettkonsekvenser å innføre Ocrevus. De vil imidlertid ikke være så store som det som har blitt beregnet av Statens legemiddelverk, fordi det er få av PPMS-pasientene som vil kunne behandles.

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

Ocrevus må implementeres i kliniske retningslinjer for behandling av primær progressiv MS.

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.)

**Referanser benyttet over:**

1. <https://nyemetoder.no/Documents/Beslutninger/Godkjent%20protokoll%20Beslutningsforum%2022OKT2018.pdf>
2. <https://nyemetoder.no/nyheter/tre-legemidler-til-eosinofil-astma>
3. Dagens Medisin, januar 2018. MS-medisin fikk nytt avslag  
<https://www.dagensmedisin.no/artikler/2019/01/28/ms-medisin-fikk-nytt-avslag>
4. Statens legemiddelverk. Okrelizumab til behandling av primær progressiv multipel sklerose. 2018. URL:  
[https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Okrelizumab\\_PPMS%20-%20Oppdatert%20hurtig%20metodevurdering.pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Okrelizumab_PPMS%20-%20Oppdatert%20hurtig%20metodevurdering.pdf)
5. Magnussen, J. et al., 2015. På ramme alvor - Alvorlighet og prioritering, Helse- og omsorgsdepartementet. URL:  
[https://www.regjeringen.no/contentassets/d5da48ca5d1a4b128c72fc5daa3b4fd8/paa\\_ramme\\_alvor.pdf](https://www.regjeringen.no/contentassets/d5da48ca5d1a4b128c72fc5daa3b4fd8/paa_ramme_alvor.pdf)

**Andre referanser for effektdokumentasjon:**

Montalban X, Hauser SL, Kappos L et al. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. N Engl J Med 2017;376:209–220.

Wolinsky J, Brochet B, Montalban X et al. Sustained reduction in confirmed disability progression in patients with primary progressive multiple sclerosis treated with ocrelizumab in the open-label extension period of the phase III ORATORIO Trial. Presented at ECTRIMS 2018, 10–12 October 2018, Berlin, Germany.

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

Roche Norge AS

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

Har markedsføringstillatelse

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

"Klikk her og skriv"

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.)

Roche Norge AS markedsfører Ocrevus i Norge, og har således økonomiske interesser i saken.