

## Metodevarsel

### 1. Status og oppsummering

#### Diroksimelfumarat til behandling av relapserende-remitterende multipel sklerose (RRMS)

##### 1.1 Oppsummering\*

Metoden omfatter et nytt virkestoff. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) (1). Metoden har MT i USA (2).

##### 1.2 Kort om metoden

ATC-kode: L04AX09

Virkestoffnavn:  
diroksimelfumarat

Handelsnavn: N/A

Legemiddelform:  
Enterokapsel, hard

MT-søker/innehaver:  
Biogen (2)

##### 1.3 Metodetype

Legemiddel  
 Annet: *diagnostikk/tester/medisinsk utstyr, prosedyre/organisatoriske tiltak*

##### 1.4 Tag (merknaed)

Vaksine  
 Genterapi  
 Medisinsk stråling  
 Companion diagnostics  
 Annet:

##### 1.5 Finansieringsansvar

Spesialisthelsetjenesten  
 Folketrygd: blåresept  
 Kommune  
 Annet:

##### 1.6 Fagområde

Nevrologi

##### 1.7 Bestillingsanbefaling

###### Metodevurderinger

- Fullstendig metodevurdering  
 Hurtig metodevurdering (CUA)  
 Forenklet vurdering  
 Avvente bestilling  
 Ingen metodevurdering

Kommentar:

##### 1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

- Klinisk effekt relativ til komparator  
 Sikkerhet relativ til komparator  
 Kostnader / Ressursbruk  
 Kostnadseffektivitet  
 Juridiske konsekvenser  
 Etske vurderinger  
 Organisatoriske konsekvenser  
 Annet

Kommentar:

Folkehelseinstituttet har i samarbeid med Statens legemiddelverk ansvar for den nasjonale funksjonen for metodevarsling. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Et metodevarsel er ingen vurdering av metoden. MedNytt er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. Metodevarsler som skal vurderes på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetjenesten publiseres på [nyemetoder.no](http://nyemetoder.no). For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se [Om MedNytt](http://Om MedNytt).

\*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se [Legemiddelsøk.no](http://Legemiddelsøk.no).

## 2. Beskrivelse av metoden

### Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Multipel sklerose (MS) er en kronisk, immunmediert neurologisk sykdom som kjennetegnes av inflammasjon, demyelinisering og neurodegenerasjon i sentralnervesystemet (hjernen, synsnerver og ryggmargen). Sykdommen viser seg ved en rekke ulike neurologiske symptomer og funn som varierer over tid, avhengig av hvilke områder i sentralnervesystemet som er affisert (3). Hoveddelen av pasientene (80-90 %) opplever et attackpreget forløp (RRMS), som blir etterfulgt av en gradvis eller fullstendig tilbakegang av symptomene. Om lag 10-20 % av MS-pasientene tilhører primær progressiv multipel sklerose (PPMS), hvor symptomene helt fra begynnelsen av gradvis øker i antall og intensitet, i all hovedsak uten akutte angrep (4). Det kan se ut til at man nå er på vei bort fra inndelingen i attackvis sykdom (RRMS) og progressiv sykdom (PPMS), og at man kategoriserer pasientene ut fra om de har sykdomsaktivitet i form av angrep og/eller nye lesjoner på MR-bildene og om det foreligger progresjon. Det er den yngre pasientgruppen med aktiv sykdom som har vist seg å ha best nytte av behandling (både uten og med samtidig progresjon) (3).

Det er anslått at omkring 210 personer per 100 000 innbyggere i Norge har MS, og at 8-10 per 100 000 innbyggere får sykdommen hvert år. Det betyr at om lag 11 000 pasienter lever med MS i Norge og at det tilkommer 400-500 nye MS-pasienter hvert år, men tallene er muligens noe underestimert (5). Gjennomsnittlig debutalder er 30 år og sykdommen sees hyppigere hos kvinner enn hos menn (3).

### Dagens behandling

Det foreligger en nasjonal faglig retningslinje som omhandler diagnostikk, behandling og oppfølging av MS, oppdatert i 2017 (6). Ifølge de nasjonale retningslinjene bør pasienter med RRMS som nylig har hatt angrep eller fått påvist sykdomsaktivitet ved MR-undersøkelse uten forsinkelse tilbys sykdomsmodulerende legemiddelbehandling. Retningslinjene angir at valg av sykdomsmodulerende behandling bør tas i samråd med pasienten, basert på forventet nytte og risiko, administrasjonsmåte, samt forhold som grad av sykdomsaktivitet (aktiv eller høyaktiv sykdom). Det er bare pasienter med aktiv MS som kan ha nytte av immunmodulerende behandling, og kurativ behandling finnes ikke. Innen gruppen immunmodulerende behandling er medikamentell behandling skilt på anfallsbehandling og forebyggende immunmodulerende behandling. Ved akutte forverringer (angrep) gis glukokortikoider for raskere tilbakegang av symptomene, raskere reduksjon i betennelsesreaksjonen og reduksjon/opphør av lekkasje gjennom blod-hjerne-barrieren (3).

Sykehusinnkjøp HF/LIS har inngått avtaler for innkjøp av immunmodulerende (sykdomsmodifiserende) legemidler til behandling av MS (7). I anbefalingene fra anbudet er aktuelle legemidler gruppert og rangert etter behandlingskostnader. Alternativer innen medikamentell forebyggende immunmodulerende behandling er: glatirameracetat (Copaxone, Copemyl), interferon beta (Avonex, Betaferon, Plegridy, Rebif), alemtuzumab (Lemtrada), dimetylfumarat (Tecfidera), kladribin (Mavenclad), ozanimod (Zeposia) og teriflunomid (Aubagio). Legemidlet rituximab (MabThera, Rixathon) kan også brukes til behandling av RRMS, da utenfor den godkjente indikasjonen for virkestoffet (8). Fingolimod (Gilenya) og natalizumab (Tysabri) er tidligere tatt i bruk i Norge, men er ikke aktuelle behandlingsalternativer for oppstart hos nye pasienter (9). Behandling av pasienter med MS krever tett oppfølging og tverrfaglige tiltak. Symptomatisk behandling og rehabilitering som lindrer plager og bedrer funksjon står sentralt (3).

### Virkningsmekanisme

Diroksimelfumarat er et prodrug til monometylfumarat (MMF) (aktiv metabolitt) (2). Dette er samme aktive metabolitt som i legemidlet dimetylfumarat (Tecfidera). Mekanismen bak de terapeutiske effektene ved MS er ikke fullstendig klarlagt. Prekliniske studier indikerer at de farmakodynamiske effektene (til MMF) i hovedsak ser ut til å være mediert gjennom aktivering av transkripsjonsveien via Nrf2 (erytroid transkripsjonsfaktor 2), og en oppregulering av Nrf2-avhengige antioksidantgener hos pasienter (f.eks. NAD(P)H-dehydrogenase, kinon 1; [NQO1]) (10). Dermed påvirkes de inflammatoriske prosesser i gunstig retning.

### Tidligere godkjent indikasjon

Ingen

### Mulig indikasjon

Behandling av relapserende-remitterende multipel sklerose (RRMS) (1)

### Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

- Metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis)
- Metoden vil ikke medføre bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis)
- Det er på nåværende tidspunkt uavklart om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode

Kommentar fra FHI:

## 3. Dokumentasjonsgrunnlag

### 3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av to kliniske fase III-studier med diroksimelfumarat. Den ene studien er en åpen fase III-studie uten kontrollgruppe. I tillegg foreligger en randomisert, dobbeltblindet, fase III-studie som sammenlikner tolerabilitet av diroksimelfumarat versus dimetylfumarat.

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Pasienter (kvinner og menn) 18-65 år med RRMS (n=1057)	Diroksimelfumarat 462 mg 2x daglig peroralt	Ingen	Primært utfallsmål (98 uker): Sikkerhet og tolerabilitet  Sekundære utfallsmål (96 uker): Årlig tilbakefallsrate, andel pasienter med tilbakefall av MS, forverring av MS målt ved EDSS- og T25-FW Test-skår, livskvalitet.	<a href="#">NCT02634307</a> ; EudraCTnr 2015-005160-41; ALK8700-A301; EVOLVE-MS-1; Fase III	Studien forventes avsluttet i juli 2021. Publiserte resultater foreligger ( <a href="#">interim sikkerhet og effekt</a> , samt <a href="#">gastrointestinal tolerabilitet</a> ).
Pasienter (kvinner og menn) 18-65 år med RRMS (n=506)	Diroksimelfumarat 462 mg 2x daglig peroralt	Dimetylfumarat (Tecfidera) 240 mg 2x daglig peroralt	Antall dager med gastrointestinale symptomer (målt vha. IGISIS-skår $\geq 2$ ) etter 5 ukers behandling.	<a href="#">NCT03093324</a> ; EudraCTnr 2017-001294-16; ALK8700-A302; EVOLVE-MS-2; Fase III	Studien er avsluttet og publiserte resultater foreligger ( <a href="#">publikasjon I</a> og <a href="#">publikasjon II</a> ).

### 3.2 Metodevurderinger og -varsel

<b>Metodevurdering</b> - nasjonalt/lokalt -	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Metoden er en av en rekke metoder til behandling av MS.</li> <li>- Det ble publisert en fullstendig metodevurdering av legemidler til behandling av RRMS i 2019 (se NyeMetoder <a href="#">ID2018_004</a>). Metodevurderingen omfatter ikke diroksimelfumarat.</li> <li>- Vi har identifisert tre norske metodevurderinger om indikasjonen (RRMS), men med andre virkestoffer enn de som er omtalt i den fullstendige metodevurderingen fra 2019. Beslutning foreligger for ozanimod (se NyeMetoder <a href="#">ID2019_101</a>), mens ofatumumab og ponosimod begge er til nasjonal metodevurdering for indikasjonen RRMS (se NyeMetoder <a href="#">ID2020_066</a> og <a href="#">ID2020_089</a>).</li> </ul>
<b>Metodevurdering / systematiske oversikt</b> - internasjonalt -	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Metoden er under vurdering hos NICE (National Institute for Health and Care Excellence) (11).</li> </ul>
<b>Metodevarsel</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Det foreligger internasjonale metodevarsler om metoden (2,12).</li> </ul>

## 4. Referanser

- 1) Diroximel fumarate - EMEA/H/C/005437. EMA. (26.01.2021). Tilgjengelig fra: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-25-29-january-2021-meeting\\_.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-25-29-january-2021-meeting_.pdf)
- 2) Diroximel fumarate - Relapsing multiple sclerosis (MS). Specialist Pharmacy Service, NHS. (Oppdatert 18.01.2021). Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/diroximel-fumarate/>
- 3) Multipel sklerose (T6.5.1). Norsk legemiddelhandbok. (Oppdatert 01.02.2020). Tilgjengelig fra: <https://www.legemiddelhandboka.no/legacy/chapter/T6.5.1>
- 4) Nasjonal standard for diagnostikk, behandling og oppfølging ved multipel sklerose. 2. reviderte opplag 2017. Helse Bergen, Haukeland universitetssjukehus. Tilgjengelig fra: [https://helse-bergen.no/seksjon/Nasjonal\\_MS/Documents/21462\\_Nasjonal%20standard\\_MS\\_digital.pdf](https://helse-bergen.no/seksjon/Nasjonal_MS/Documents/21462_Nasjonal%20standard_MS_digital.pdf)
- 5) Norsk MS-register og biobank. Nasjonalt servicemiljø for medisinske kvalitetsregistre. (Hentet 19.05.2021). Tilgjengelig fra: <https://www.kvalitetsregistre.no/register/nervesystemet/norsk-ms-register-og-biobank>
- 6) Multipel sklerose: nasjonal faglig retningslinje. Oslo: Helsedirektoratet. (Oppdatert 30.05.2017). Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/multipel-sklerose>
- 7) Multipel sklerose (MS) (2005A MS). Sykehusinnkjøp HF (LIS). (Oppdatert 11.02.2021). Tilgjengelig fra: <https://sykehusinnkjop.no/avtaler-legemidler/multipel-sklerose-ms>
- 8) Protokoll – Sak 118-2019. Beslutningsforum for nye metoder. (18.11.2019). Tilgjengelig fra: <https://nyemetoder.no/Documents/Beslutninger/Protokoll%20Beslutningsforum%2018NOV2019.pdf>
- 9) Protokoll – Sak 120-2019. Beslutningsforum for nye metoder. (18.11.2019). Tilgjengelig fra: <https://nyemetoder.no/Documents/Beslutninger/Protokoll%20Beslutningsforum%2018NOV2019.pdf>
- 10) Preparatomtale (SPC): Tecfidera (dimetylfumarat). Statens legemiddelverk. Tilgjengelig fra: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecfidera-epar-product-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecfidera-epar-product-information_no.pdf)
- 11) Diroximel fumarate for treating relapsing-remitting multiple sclerosis (ID1673). In development (GID-TA10714). London: National Institute for Health and Care Excellence. (09.03.2021). Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10714/documents>
- 12) Diroximel fumarate for relapsing-remitting multiple sclerosis. Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory; 2019. Health Technology Briefing NIHRIO ID: 12021. Tilgjengelig fra: <http://www.io.nihr.ac.uk/report/diroximel-fumarate-for-relapsing-remitting-multiple-sclerosis/>

## 5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
18.06.2021	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

\*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se [Legemiddelsøk.no](http://legemiddelsok.no). Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.