

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):

Seksjon for nevroimmunologi, Nevroklinikken, Akershus universitetssykehus

Navn på kontaktperson:

Trygve Holmøy

Telefonnummer:

91731968

E-postadresse:

Trygve.holmoy@medisin.uio.no

Dato og sted:

Akershus universitetssykehus 28.11.2019

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

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

Ocrelizumab til pasienter med relapserende multippel sklerose med serumsyke eller nøytraliserende antistoffer og utilstrekkelig farmakodynamisk/klinisk effekt av rituximab

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Beslutningsforum har nylig vedtatt å innføre rituximab som behandling av attackpreget multipel sklerose, mens ocrelizumab ikke innføres. Begge medikamenter er monoklonale antistoffer rettet mot CD20-antigenet på B-celler. Rituximab er et kimerisk antistoff der den antigenbindende delen er fra mus, og en betydelig andel utvikler antistoffer mot dette medikamentet (1, 2). Betydningen av dette er hos flertallet av pasientene usikker (2). Det er imidlertid utilstrekkelige kliniske data for å ekskludere en slik sammenheng, og det ser ut til å være en tydelig sammenheng mellom høye nivåer av antistoffer mot rituximab og farmakodynamisk effekt i form av redusert nivå av B-celler i blodet (2). Det er nylig påvist at effekten av ocrelizumab er dårligere hos pasienter som ikke har full deplesjon av B celler i blodet (3), og det er sannsynlig at det samme er tilfelle for rituximab.

Enkelte pasienter utvikler 1-2 uker etter behandling med rituximab klare symptomer på en forsinket immunologisk hypersensitivitetsreaksjon, der antistoffer mot rituximab danner immunkomplekser med rituximab (5-6). Disse pasientene kan få typiske symptomer med feber, artritt og utslett. Videre eksposisjon for rituximab vil være farlig og gir neppe effekt på MS-sykdommen. Hyppigheten av serumsyke er lav, men forekommer langthypigere ved behandling av autoimmune enn maligne sykdommer (4). Ved Akershus universitetssykehus har vi behandlet 135 pasienter med rituximab og av disse har to pasienter fått serumsyke. En av disse pasientene er publisert sammen med tre tilfeller fra Sverige (3). Disse pasientene har ikke hatt forventet fall i nivået av B-celler i blodet.

Ocrelizumab er humanisert og mindre enn 1 prosent av pasientene danner antistoffer mot medikamentet (7). Antistoffer mot rituximab vil ikke danne immunkomplekser med ocrelizumab, fordi primærstrukturen til den antigenbindende delen av rituximab og ocrelizumab er ulike. Både vi og svenske MS-spesialister med stor erfaring aen rituximabbehandling av MS, har anbefalt å skifte behandling til et humanisert anti CD20-antistoff dersom pasienten utvikler serumsyke, høye nivåer av antistoffer mot rituximab og mangelfull farmakodynamisk effekt (persisterende B-celler i blodet) (4).

Ved Ahus har vi skiftet behandling til ocrelizumab hos to pasienter med serumsyke, høye nivåer av antistoffer og utilstrekkelig B-celledeplesjon, i begge tilfeller med god klinisk og farmakodynamisk effekt og uten residiv av serumsyke.

For mange pasienter med relapserende MS er rituximab et godt medikament, og de aller fleste kontinuerer behandlingen uten problemer. Det er imidlertid nødvendig å ha tilgang til et humanisert monoklonalt anti CD20-antistoff for det mindretallet av pasienter som av nevnte grunner ikke tolerer denne behandlingen, eller som ikke kan forventes å ha effekt av den. Alternativet vil være å bytte slike pasienter til et medikament med annen virkningsmekanisme (mavenclad eller alemtuzumab), med dårligere forventet effekt og for alemtuzumab også en mer ugunstig bivirkningsprofil.

Det vil være mindre aktuelt å starte behandling med rituximab til nye pasienter med relapserende MS, dersom det ikke er mulig å tilby ocrelizumab til de som utvikler serumsyke eller høye nivåer av antistoffer med blokkert farmodynamisk effekt. Dette vil ha økonomiske konsekvenser (reduisert bruk av det rimeligste medikamentet) og etiske konsekvenser (ikke skade-prinsippet). Bruk av rituximab utenfor godkjent indikasjon og uten at det er gjennomført fase III-studier setter særskilte krav til at pasienter følges opp. Det er i et slikt perspektiv særlig viktig å kunne tilby optimal behandling dersom det oppstår påregnelige komplikasjoner, eller tegn til at behandlingen ikke virker optimalt hos den enkelte pasient.

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?)

Pasienter som har utviklet serumsyke under behandling med rituximab har vært skiftet til ocrelizumab, eventuelt ofatumumab (arzerra©). Ofatumumab har som rituximab vist god effekt mot relapserende MS i fase III-studie, men er trukket fra markedet. Ocrelizumab er derfor eneste tilgjengelige alternativ.

De foreslåtte metoden innebærer et begrenset bruk av ocrelizumab innenfor meget snevre grenser, og vil først og fremst gjøre det mulig å videreføre praksis med å starte nye pasienter på rituximab.

- | 4. Forslaget gjelder: | Ja | Nei |
|--|-------------------------------------|-------------------------------------|
| En helt ny og innovativ metode | <input type="checkbox"/> | <input checked="" 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 checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Er metoden relevant for utfasing? | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |

Nei

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 ikke er CE-merket
- Prosedyre
- Screening
- Høyspesialiserte tjenester/nasjonale tilbud
- Organisatorisk oppsett av helsetjenesten
- Annet (beskriv)

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

Metodens bruksområde:

- | | |
|--------------------------|-------------------------------------|
| Forebygging | <input type="checkbox"/> |
| Utredning og diagnostikk | <input type="checkbox"/> |
| Behandling | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Rehabilitering | <input type="checkbox"/> |
| Spesialisthelsetjenesten | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Primærhelsetjenesten | <input type="checkbox"/> |

Pasienter med MS behandles ved alle landets neurologiske avdelinger

6. Finansieringsansvar Ja Nei

- | | | |
|--|-------------------------------------|-------------------------------------|
| Har spesialisthelsetjenesten et finansieringsansvar for metoden i dag? | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Vil spesialisthelsetjenesten kunne få finansieringsansvar for metoden? | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Behandlingen administreres ved sykehus og betales av helseforetaket.

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

Det er anført i Nasjonale faglige retningslinjer for behandling av multipel sklerose at ocrelizumab er under vurdering i Nye metoder.

Behandling med rituximab er omtalt som eksperimentell behandling. Problemstillingen med serumsyke var ikke erkjent da retningslinjene ble skrevet, og er ikke nevnt

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

"Klikk her og gi en kort beskrivelse av type strålekilde, utstyr og stråleeksponering"

9. Hvilke fagområde(r) gjelder metoden, og hvilke pasienter berøres? (Får metoden evt. også konsekvenser for andre grupper (som personell, pårørende?))

Metoden gjelder neurologi og berører pasienter med relapserende multipel sklerose.

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

- | | |
|------------------------------|-------------------------------------|
| Klinisk effekt | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Sikkerhet/bivirkninger | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Kostnader/ressursbruk | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Kostnadseffektivitet | <input type="checkbox"/> |
| Organisatoriske konsekvenser | <input type="checkbox"/> |

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

11. 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.

Hovedproblemstillingen er om det bør åpnes for at pasienter med relapserende multipel sklerose, som under behandling med rituximab utvikler kliniske tegn til serumsyke og/eller høye nivåer av antistoffer mot ocrelizumab og teg til mangelfull farmakodynamisk eller klinisk respons. Vurderingen krever kliniske, immunologiske og farmakologiske kunnskaper, og egner seg neppe for PICO-analyse.

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

Det er økende bruk av rituximab ved relapserende multipel sklerose. Dersom dette fortsetter må vi regne med flere pasienter som utvikler serumsyke/høye nivåer av antistoffer og blokkert farmakodynamisk effekt. Spesialisthelsetjenesten sparer betydelige summer på at rituximab erstatter mer kostbare og til dels mindre effektive medisiner. Dersom klinikere ikke har et trygt anti CD20-alternativ å tilby de relativt få pasientene klare negative konsekvenser av antistoffer mot rituximab, vil det være mindre aktuelt å tilby rituximab til nye pasienter. Dette har negative konsekvenser for pasienter som derved får mindre effektiv behandling, og for spesialisthelsetjenesten som får økte utgifter. Pasienter vil bli skadelidende ved at de ikke kan få alternativt medikament med den virkningsmekanismen man har vurdert som mest gunstig for dem.

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

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

MS er en potensielt invalidiserende sykdom som reduserer forventet livslengde med gjennomsnittlig syv år. Serumsyke er vanligvis selvbegrensende men krever ofte sykehusinnleggelse og behandling med steroider og anti-inflammatoriske medikamenter. Re-eksposisjon kan gi livstruende anafylaktisk reaksjon. Bytte av behandlingsprinsipp (til annet enn anti CD20-behandling) kan forverre prognosen.

Forventet effekt

Behandling av relapserende MS med rituximab vil fortsatt kunne gjennomføres på en mest mulig forsvarlig måte

Sikkerhet

Effekt og sikkerhet ved Ocrelizumab og rituximab ved relapserende MS er nylig vurdert i en fullstendig metodevurdering. For den spesielle problemstillingen med serumsyke/høye nivåer av antistoffer med blokkerende farmakodynamisk effekt er det kun kasuistisk og indirekte evidens.

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Ettersom irtuximab ikke er undersøkt i fase III-studier, kan antall pasienter kun anslås ut fra spåkalte virkelighetsdata og kasuistiske rapporter. Vi anslår at mellom 1 og 10 prosent av pasientene som starter behandling med rituximab vil være aktuelle for overgang til annen B-celleterapi av de grunner som er omtalt her. Dersom det kun åpnes for ocrelizumab til pasienter som har klinisk serumsyke, vil dette ligge rundt en prosent eller lavere, basert på klinisk erfaring fra Norge og Sverige (4). Dersom det åpnes for pasienter som har høye nivåer av antistoffer mot rituximab og blokkert farmakodynamisk effekt, eventuelt mangelfull klinisk effekt i form av attakker eller nye MR-lesjoner, vil andelen kunne ligge nærmere 10% av de som starter med rituximab.

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Bruken av rituximab vil kunne videreføres til nye pasienter på en mest mulig forsvarlig måte. Dette vil spare helsetjenesten for betydelige beløp. Pasienter som det her foreslås å tilby ocrelizumab vil uansett ikke kunne kontinuere behandling med rituximab. De vil i praksis bytte til ladribin (mavenclad®) eller alemtuzumab, dersom de ikke kan tilbys ocrelizumab. Ekstrakostnaden vil derfor utgjøres av prisforskjellen mellom ocrelizumab og disse medikamentene. På grunn av den høye forekomsten av sekundær autoimmunitet og alvorlige infusjonsreaksjoner ved alemtuzumab har EMA nylig begrenset bruk av dette preparatet (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/lemtrada>). I praksis vil det neppe være aktuelt å tilby alemtuzumab til pasienter som allerede har hatt en alvorlig immunologisk medikamentreaksjon (8). Det reelle alternativet og sammenligningsgrunnlaget er derfor kun mavenclad.

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

Nasjonale faglige retningslinjer er allerede utdatert som følge av faglig utvikling, endrete SPC'er for flere av preparatene (innskjerpinger av indikasjon/kontraindikasjon for alemtuzumab og fingolimod), og som følge av nylig vedtak i beslutningsforum (innføring av rituximab, tilbaketrekking av natalizumab og fingolimod). Det er betydelig usikkerhet i fagmiljøet og blant pasientene som følge av dette. Mulighet til unntaksvis bruk av ocrelizumab innenfor rammene av dette forslaget vil lette revideringen av faglige retningslinjer.

14. 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.)

1. Dunn N, Juto A, Ryner M, Manouchehrinia A, Piccoli L, Fink K, Piehl F, Fogdell-Hahn A. Rituximab in multiple sclerosis: Frequency and clinical relevance of anti-drug antibodies. *Mult Scler.* 2018 Aug;24(9):1224-1233
2. Bar-Or A, Calabresi PAJ, Arnold D, Markowitz C, Shafer S, Kasper LH, Waubant E, Gazda S, Fox RJ, Panzara M, et al. 2008. Rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis: A 72-week, open-label, phase I trial. *Ann Neurol* 63: 395–400.
3. Hauser S et al. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Exposure–Response Analyses of Ocrelizumab in Patients With Multiple Sclerosis. Presented at the 71st American Academy of Neurology (AAN) Annual Meeting; May 4–10, 2019; Philadelphia, PA, USA
4. Holmøy T, Fogdell-Hahn A, Svenningsson A. Serum sickness following rituximab therapy in MS. *Neurol Clin Practic* 2019;9; 61-3 (epup ahead of print)
5. Bayer G, Agier MS, Lioger B, Lepelley M, Zenut M, Lanoue MC, Maillot F, Jonville-Bera AP. Rituximab-induced serum sickness is more frequent in autoimmune diseases as compared to hematological malignancies: A French nationwide study. *Eur J Intern Med.* 2019;67:59-64
6. Wolf AB, Ryerson LZ, Pandey K, McGettigan BM, Vollmer T, Corboy JR, Alvarez E. Rituximab-induced serum sickness in multiple sclerosis patients. *Mult Scler Relat Disord.* 2019;36:101402.
7. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung H-P, Hemmer B, Lublin F, Montalban X, Rammohan KW, Selmaj K, et al. 2017. Ocrelizumab versus Interferon β -1a in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 376: 221–234
8. Holmøy T, Fevang B, Olsen DB, Spigset O, Bø L. Adverse events with fatal outcome associated with alemtuzumab treatment in multiple sclerosis. *BMC Res Notes.* 2019 Aug 12;12(1):497

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

Roche

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

MT foreligger

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

Dette forslaget er forelagt Nasjonal kompetasetjeneste for MS ved leder Lars Bø, samt MS-forbundet i Norge ved leder Mona Enstad, som støtter forslaget.

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 tilslutning til eller andre bindinger knyttet til metoden eller aktører som har interesser i metoden.)

Trygve Holmøy er medlem av LIS spesialistgruppe for multipel sklerose (sykehusinnkjøp) , fagrådet til MS-forbundet i Norge, og er Norsk delegat i International MS Federation, og har vært rådgiver for Scientific Advisory Group i EMA. TH har mottatt forelesningshonorar og /eller forskningsstøtte fra Roche, Sanofi, Biogen, Novartis, Merck, Santen og Teva, og har inntil 2018 mottatt honorarer for rådgivning for Roche, Biogen, Sanofi, Novartis, og Merck. TH er nasjonal koordinator og sitter i styringsgruppen for en studie av langtidseffekt av ocrelizumab der Roche er sponsor, og har vært nasjonal koordinator/PI for kliniske MS-studier sponset av Merck og Biogen.