

# 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):

Nasjonal kompetansetjeneste for MS, Nevrologisk avdeling, Haukeland universitetssjukehus

Navn på kontaktperson:

Lars Bø

Telefonnummer:

97432421

E-postadresse:

Lars.bo@helse-bergen.no

Dato og sted:

Haukeland universitetssjukehus 12.12.19

1. Forslagstillers tittel på forslaget:\*

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

Behandling med natalizumab for undergrupper av pasienter med attackpreget multipel sklerose (RRMS)

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Beslutningsforum vedtok nylig å ta bort muligheten for å starte opp høyeffektiv behandling av RRMS med Tysabri, en kan nå kun fortsette behandlingen hos pasienter som allerede står på medikamentet. Behandling med ocrelizumab skal fortsatt ikke kunne brukes ved RRMS, og Beslutningsforum vedtok også at det ikke kan startes ny behandling med fingolimod. Av MS-medikamentene som klassifiseres av fagmiljøene som «høyeffektive» står en da igjen med alemtuzumab, rituksimab, og cladribin. Fagmiljøet i Norge vurderer alemtuzumab som lite aktuell for det store flertall av RRMS-pasientene, fordi vi siste år har fått kjennskap til tilfeller av sjeldne, men alvorlige og dødelige bivirkninger av medikamentet, som sammen med en svært høy forekomst av autoimmun thyroideasykdom gjør at kostnad/nytte gradienten for pasienten og samfunnet oftest ikke gir indikasjon for dette behandlingsalternativet. De aktuelle høyeffektive behandlingsalternativene blir dermed rituksimab og cladribin for et flertall av pasientene. Beslutningsforums vedtak åpner ikke for unntak for disse alternativene hos RRMS-pasienter som trenger høyeffektiv MS-immunbehandling.

- Noen av MS-pasientene vil ha annen autoimmun sykdom, som Crohn's sykdom. Tarmsykdommen hos disse pasientene vil ikke kunne behandles med førstevalget, som ofte vil være en tumor nekrosefaktor alfa inhibitor. Dette fordi denne medikamentgruppen sannsynlig forverrer MS. Av de andre immunmodulerende medikamenter disse pasientene kan behandles med for sin tarmsykdom er det kun natalizumab som har en godt dokumentert effekt også ved MS. Dermed er det ønskelig at denne undergruppen av MS-pasienter kan behandles med natalizumab.
- Noen MS-pasienter vil ha en immunsvikt som følge av sin MS-sykdom, eller av andre årsaker. Pasientene kan få nedsatte nivåer av immunglobuliner, inkludert IgG og IgM. Hos disse pasientene vil det vurderes å være kontraindisert med oppstart av behandling med rituksimab eller cladribin. Å vente med oppstart av ny immunmodulerende behandling til immunglobulin-nivåene har steget til et medisinsk akseptabelt nivå vil utsette disse pasientene for risiko for ny sykdomsaktivitet. Hos disse pasientene vil nevrologer oftest finne at beste behandlingsalternativ er behandling med natalizumab, da dette vil gi mindre risiko for alvorlig infeksjon. Rituksimab er forbundet med en høyere infeksjonsrisiko, og vil oftest gi en ytterligere reduksjon i immunglobulin-nivå.
- Noen MS-pasienter vil ha terapivikt, tross behandling med rituksimab og cladribin. For disse pasientene vil det nå bli et valg mellom å anvende alemtuzumab, med god effekt men høy risiko for alvorlig bivirkning, eller en MS-immunbehandling med lavere effekt. For disse pasientene vil fagmiljøet vurdere det å ofte være en sterk indikasjon for behandling med natalizumab, ut fra behovet for en høyeffektiv immunmodulerende effekt samtidig med en lav risiko for alvorlig bivirkning.

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?)

Etter Beslutningsforums vedtak er det tilgjengelig høyeffektiv MS-behandling av RRMS med rituksimab eller cladribin (eventuelt alemtuzumab hos et lite mindretall med svært aktiv og alvorlig sykdom). Dagens tilbud forsinker sykdomsutviklingen ved RRMS, med reduksjon i attackefrekvens fra 50->70 %, og lavere risiko for invaliditetsutvikling over tid. Metoden vil komme i tillegg til dagens tilbud, hos en liten undergruppe av RRMS-pasientene.

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

"Klikk her og beskriv. Inkluder også utfyllende opplysninger om eventuell bruk av metoden"

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"

6. Metodens bruksområde:

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

MS-behandling ved landets nevrologiske avdelinger

7. Finansieringsansvar

Ja Nei

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

MS-behandlingene dekkes av helseforetakene

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

Ja Nei

Behandling med natalizumab er omtalt i nasjonale faglige retningslinjer og metodebok

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?))

Nevrologi, pasienter med attakkpreget MS (ca. 90 % av pasientene ved sykdomsdebut)

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

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

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.

Hovedproblemstillingen er om medisinske data tilsier at det bør åpnes for behandling av pasienter i de omtalte undergruppene av RRMS med natalizumab på grunn av at dette gir en bedre effekt og/eller mindre risiko for disse pasientene.

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

Det er viktig at metodevurderingen gjennomføres fordi den omtalte undergruppen av pasienter ellers vil kunne motta en behandling med større risiko for forverring av sin MS-sykdom eller annen sykdom de har (inflammatorisk tarmsykdom), og/eller øket risiko for alvorlige infeksjoner, og/eller alvorlig bivirkning, som annen autoimmun sykdom. Dette er sykdommer som kan gi betydelig nedsatt livskvalitet, og hvor forverringer vil kunne ha varige konsekvenser

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

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

MS er en kronisk ikke helbredelig nevrologisk sykdom som gir tap av fra 30- til mer enn 40 kvalitetsjusterte leveår. Sykdommen gir redusert livslengde

Forventet effekt

Mindre risiko og bedre behandlingseffekt

Sikkerhet

Behandling med natalizumab har omfattende sikkerhetsdata. Risiko for alvorlig bivirkning og død kan nå reduseres betydelig med et individualisert behandlings- og oppfølgingsopplegg. Dette gjelder spesielt risiko for den sjeldne, men alvorlige bivirkningen progressiv multifokal leukoencefalopati (PML).

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Antallet blir usikkert ut fra mangel på gode data på andelen av RRMS-pasienter som har autoimmun inflammatorisk tarmsykdom eller immunsvikt, og hvor det er indikasjon for oppstart med eller endring til høyeffektiv immunbehandling, eller som har hatt behandlingssvikt på både rituksimab og cladribin. Vi anslår at andelen vil kunne være ca. 5 % av RRMS-pasientene med indikasjon for høyeffektiv immunbehandling.

## Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Konsekvenser kan bli færre MS-attakker, som vil gi færre sykehusinnleggelser og mindre funksjonstap for pasientene. Det vil kunne bli færre alvorlige infeksjoner, og en bedre behandling av pasientens inflammatoriske tarmsykdom, noe som også vil kunne gi færre sykehusinnleggelser. Det vil kunne bli færre alvorlige bivirkninger, som autoimmun sykdom. Dette vil spare helsevesenet for langvarig eller varig oppfølging og behandling av disse bivirkningene.

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

De eksisterende nasjonale faglige retningslinjer er ikke oppdatert etter Beslutningsforums aktuelle vedtak. De vil dermed uansett være et behov for revisjon av eksisterende nasjonale faglige retningslinjer.

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.)

1. Torkildsen Ø, Myhr KM, Bø L. Disease-modifying treatments for multiple sclerosis - a review of approved medications. Eur J Neurol. 2016 Jan;23 Suppl 1:18-27.
2. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, Phillips JT, Lublin FD, Giovannoni G, Wajgt A, Toal M, Lynn F, Panzara MA, Sandrock AW; AFFIRM Investigators. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2006 Mar 2;354(9):899-910.
3. Nelson SM, Nguyen TM, McDonald JW, MacDonald JK. Natalizumab for induction of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Aug 1;8:
4. Pagnini C, Arseneau KO, Cominelli F. Natalizumab in the treatment of Crohn's disease patients. Expert Opin Biol Ther. 2017 Nov;17(11):1433-1438.
5. Kimura K, Hunter SF, Thollander MS, Loftus EV Jr, Melton LJ 3rd, O'Brien PC, Rodriguez M, Phillips SF. Concurrence of inflammatory bowel disease and multiple sclerosis. Mayo Clin Proc. 2000 Aug;75(8):802-6. PubMed PMID: 10943233.
6. Zoehner G, Miclea A, Salmen A, Kamber N, Diem L, Friedli C, Bagnoud M, Ahmadi F, Briner M, Sédille-Mostafaie N, Kilidireas C, Stefanis L, Chan A, Hoepner R, Evangelopoulos ME. Reduced serum immunoglobulin G concentrations in multiple sclerosis: prevalence and association with disease-modifying therapy and disease course. Ther Adv Neurol Disord. 2019 Sep 27;12:
7. Luna G, Alping P, Burman J, Fink K, Fogdell-Hahn A, Gunnarsson M, Hillert J, Langer-Gould A, Lycke J, Nilsson P, Salzer J, Svenningsson A, Vrethem M, Olsson T, Piehl F, Frisell T. Infection Risks Among Patients With Multiple Sclerosis Treated With Fingolimod, Natalizumab, Rituximab, and Injectable Therapies. JAMA Neurol. 2019 Oct 7.
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.

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

Biogen

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

Medikamentet har markedsføringstillatelse

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

Hovedtrekkene i forslaget er forelagt referansegruppen ved Nasjonal kompetansetjeneste for MS, som inkluderer nevrologer fra nevrologiske avdelinger i alle helseregioner, og leder i MS-forbundet. Referansegruppen står bak innsending av forslaget.

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.)

Lars Bø er leder i Nasjonal kompetansetjeneste for multippel sklerose. Han er medlem av fagrådet til MS-forbundet, og er medlem av LIS-spesialistgruppe for multippel sklerose (sykehusinnkjøp). Lars Bø har siste år mottatt lønn for arbeid som sakkyndig for Mylan i en patentsak vedørende patent for et doseregime for glatirameracetat, som er en injeksjonsbehandling med moderat effekt ved RRMS. Han har de siste 10 år ved en eller flere anledninger mottatt forelesningshonorar og/eller forskningsstøtte fra Roche, Biogen, Sanofi, Novartis, Merck.