

Forslag om nasjonal metodevurdering

Viktig informasjon – se på dette først og husk å krysse av!

- Innsendte forslag til nasjonale metodevurderinger vil bli publisert i sin helhet. Har du informasjon du mener 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 18 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 forlagsstiller kjent med dokumentet [Veiledende kriterier for håndtering av medisinsk utstyr i Nye metoder](#) (link) (kryss av):

Opplysninger om forlagsstiller

Navn/kontaktperson	Morten Lofthus Tangnes
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Biogen Norway AS
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	morten.tangnes@biogen.com
Dato for innsending av forslag	28.03.2020

Opplysninger om metoden som foreslås

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

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

Behandling med natalizumab til

- *MS-pasienter med særlig høy risiko for alvorlig forløp av infeksjoner (pasienter med alvorlig sykdom som KOLS, hjertesykdom, diabetes mellitus, og alder > 55-60 år*
- *MS-pasienter med behov for vaksinasjon.*

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Det finnes en gruppe MS-pasienter med særlig høy risiko for alvorlig forløp av infeksjoner. Dette omfatter pasienter med MS og annen alvorlig sykdom som KOLS, hjertesykdom, diabetes mellitus, og alder > 55-60 år. Å tilby vaksiner til MS-pasienter generelt, og særlig pasienter med komorbiditeter, er et tiltak for å bedre prognosen ved infeksjoner. Egenskaper ved natalizumab som grunnlag for metodevurdering for disse pasient-gruppene med MS vil bli belyst i avsnittene under, som en alternativ til andre legemidler tilgjengelig

Infeksjoner hos MS-pasienter kan forverre sykdomsforløpet (1). MS-pasienter har høyere risiko for sykehusinnleggelse ved infeksjoner, og har høyere mortalitetsrate sammenlignet med pasienter uten MS (2). Vaksiner er én effektiv måte å redusere infeksjons-assosiert morbiditet og mortalitet. Vaksinasjon i den generelle, eldre populasjonen er anbefalt av Folkehesteinstituttet (6).

Datagrunnlaget knyttet til vaksiner hos MS-pasienter behandlet med natalizumab er begrenset. Det finnes randomiserte studier (n=60) som viser tilnærmet lik immunrespons mot recall-antigener (tetanustoksoid) og neoantigener (keyhole limpet hemocyanin) (7) hos MS-pasienter behandlet med natalizumab, sammenlignet med ubehandlede pasienter. Mindre observasjonsstudier har observert tilnærmet lik immunrespons på influensa-vaksine hos natalizumab behandlede pasienter, sammenlignet med en ubehandlet kontrollgruppe (8). Ved behov har man anbefalt å gi en ekstra dose av vaksine ved utilstrekkelig vaksine respons i enkelte eksplorative studier (9, 10). Levende vaksiner er ikke undersøkt.

I motsetning til natalizumab, kan andre legemidler med langvarig immunsuppresjon og lymfocytopeni medføre en utilstrekkelig respons på vaksiner. Dette kan imøtekommes ved at pasienter kan gjennomgå vaksiner ved å utsette oppstart eller rebehandling en immunrespons (11-14). En slik forskyvning kan være problematisk for noen MS-pasienter, særlig hos pasienter med høy-aktiv MS der avbrudd eller utsettelse av behandling vil kunne medføre progresjon av sykdom og funksjonstap. Denne problemstillingen er blant annet drøftet i Det Svenske MS-Sällskapet, som belyser Natalizumabs egenskaper og vaksinasjon (15).

Vaksinasjon hos MS-pasienter med høy risiko for alvorlig forløp av infeksjoner, er et tiltak for å redusere risikoen for alvorlig forløp hos denne gruppen. Det finnes en rekke mikrober der det ikke finnes vaksiner tilgjengelig. Noen MS-pasienter kan ha særlig høy risiko for alvorlig forløp av infeksjoner, primært pasienter med annen alvorlig sykdom som KOLS, hjertesykdom, diabetes mellitus, nedsatt immunfunksjon og alder > 55-60 år. Hos denne pasientgruppen er det avgjørende med et velfungerende immunsystem, til tross for behandling for MS.

For denne pasientgruppen har Natalizumab egenskaper som kan redusere faren for alvorlig forløp ved infeksjoner. Dette er primært knyttet til at virkningsmekanismen til natalizumab, som ikke medfører lymfocytopeni. MS-pasienter behandlet med natalizumab kan få lett forhøyde nivåer av lymfocytter, som normaliseres 12 uker etter avsluttet behandling (16) Andre legemidler til behandling for pasienter med høy-aktiv MS, karakteriseres av langvarig immunsuppresjon med lymfocytopeni i større eller mindre grad. Det er data som tyder på at dette kan vedvare også en tid etter endt behandling. Legemidler med virkningsmekanismer som medfører langvarig lymfocytopeni og mer uttalt immunsuppresjon, kan være et mindre gunstig alternativ for pasienter med høy risiko for alvorlig forløp ved infeksjoner(17).

Med dette som bakgrunn foreslår Biogen natalizumab som et nytt metodeforslag til MS pasienter med behov for vaksiner og for MS-pasienter med særlig høy risiko for alvorlig forløp av infeksjoner (MS-pasienter med annen alvorlig sykdom som KOLS, hjertesykdom og diabetes mellitus og alder > 55-60 år).

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

Natalizumab vil sannsynlig kunne bedre prognosen og sykdomsforløpet sammenlignet med andre behandlingsalternativer hos utsatte grupper med MS som opplever infeksjoner.

4. Foreslå hva som bør være hovedproblemstilling(er) for metodevurderingen, samt eventuelle underproblemstillinger. For deg som er kjent med «PICO (Patient, Intervention, Comparator, Outcome) -begrepet», inkluder gjerne tentativt forslag til PICO.*

Hovedproblemstillingen som bør vurderes, er hvordan natalizumabs virkningsmekanisme for noen utsatte pasientgrupper med MS vil være avgjørende for å redusere risikoen for et alvorlig forløp ved infeksjoner. Dette dreier seg primært om natalizumab som er alternativ til andre behandlingsalternativer som i større eller mindre grad gir en mer langvarig grad av immunsuppresjon og lymfocytopeni.

*PICO er et verktøy for å formulere presise problemstillinger i metodevurderingsarbeid. PICO er en forkortelse for Population/Problem – Intervention – Comparison – Outcome. PICO brukes til å presisere hvilken populasjon/problem som skal studeres, hvilke(t) tiltak (metode/behandling) som skal vurderes, hvilket tiltak det er naturlig å sammenligne med, og hvilke utfall/endepunkter det er relevant å måle/vurdere. PICO er viktig for planlegging og gjennomføring av en metodevurdering.

5. Kort beskrivelse av dagens tilbud (Hvilken metode 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 i november 2019, er virkestoffene rituksimab og cladribin (i mindre grad alemtuzumab) alternativene til denne gruppen MS-pasienter. Disse legemidlene har som gruppe egenskaper som i større grad inducerer lymfo-/pancytopeni. Hos pasienter med høy risiko for alvorlig forløp av infeksjoner, vil natalizumab være et alternativ. Natalizumab som metode for denne pasientgruppen var tilgjengelig før beslutningen i November 2019. Metoden vil komme i tillegg til dagens tilbud, til en liten undergruppe.

- | 6. Forslaget gjelder: | Ja | Nei |
|--|-------------------------------------|-------------------------------------|
| En metode som er aktuell for spesialisthelsetjenesten | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| En 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"/> |
| Revurdering/utfasing av en metode som er tatt i bruk i klinisk praksis | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |

Eventuelle kommentarer til bruken av metoden:

7. Hva omfatter metoden som foreslås (flere kryss mulig)?

- | | |
|------------------------------------|-------------------------------------|
| Legemiddel | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Medisinsk utstyr som er CE-merket* | <input type="checkbox"/> |

*Angi klassifisering og bruksområde:

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

- | | Ja | Nei |
|--|-------------------------------------|--------------------------|
| 8. Finansieringsansvar | | |
| Har spesialisthelsetjenesten et finansieringsansvar for metoden i dag? | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Vil spesialisthelsetjenesten kunne få finansieringsansvar for metoden? | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Eventuelle kommentarer:

MS-behandlingene dekkes av helseforetakene.

- | | | |
|--|-------------------------------------|--------------------------|
| 9. Er metoden omtalt i nasjonale faglige retningslinjer eller handlingsprogrammer utarbeidet av Helsedirektoratet? | Ja | Nei |
| | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Angi eventuelt hvilke og kommenter eventuelt behov for endringer:

Endringer bør omfatte at det finnes risiko-grupper med MS med behov for behandlingsalternativer som ikke medfører ytterligere risiko for alvorlig forløp ved infeksjoner.

- | | | |
|---|--------------------------|-------------------------------------|
| 10. Involverer metoden bruk av stråling (ioniserende/ikke-ioniserende)? | Ja | Nei |
| | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |

Angi eventuelt type strålekilde, utstyr og stråleeksponering:

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

Pasienter med attakkpreget MS.

12. Hvilke aspekter er relevante for metodevurderingen? (flere kryss mulig)

- Klinisk effekt
- Sikkerhet/bivirkninger
- Kostnader/ressursbruk

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

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

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

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

Forventet effekt

Bedre prognose og redusert risiko for alvorlig forløp ved infeksjoner hos en risiko-gruppe med MS.

Sikkerhet og bivirkninger

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

Det er stor grad av usikkerhet og lite tilgjengelige data knyttet til denne gruppen MS-pasienter, estimert ≈ 50 pasienter.

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Et mindre antall pasienter vil sannsynligvis oppleve alvorlige forløp ved infeksjoner. Det vil føre til færre sykehusinnleggelser, mindre bruk av sykehusets ressurser og totalt sett en mindre belastning på helsevesenet.

14. Oppgi referanser til dokumentasjon om metodens effekt og sikkerhet (eks. tidligere metodevurderinger). (Inntil 10 sentrale referanser oppgis. Ikke send vedlegg nå.)

1. Buljevac D, Flach HZ, Hop WC, Hijdra D, Laman JD, Savelkoul HF, et al. Prospective study on the relationship between infections and multiple sclerosis exacerbations. *Brain : a journal of neurology*. 2002;125(Pt 5):952-60.
2. Nelson RE, Xie Y, DuVall SL, Butler J, Kamauu AW, Knippenberg K, et al. Multiple Sclerosis and Risk of Infection-Related Hospitalization and Death in US Veterans. *International journal of MS care*. 2015;17(5):221-30.
3. McNicholas N, Chataway J. Relapse risk in patients with multiple sclerosis after H1N1 vaccination, with or without seasonal influenza vaccination. *J Neurol*. 2011;258(8):1545-7.
4. Farez MF, Ysraelit MC, Fiol M, Correale J. H1N1 vaccination does not increase risk of relapse in multiple sclerosis: a self-controlled case-series study. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2012;18(2):254-6.
5. Auriel E, Gadoth A, Regev K, Karni A. Seasonal and H1N1v influenza vaccines in MS: safety and compliance. *Journal of the neurological sciences*. 2012;314(1-2):102-3.
6. FHI. Vaksinasjon av personer 65 år og eldre. 05.02.2018.
7. Kaufman M, Pardo G, Rossman H, Sweetser MT, Forrestal F, Duda P. Natalizumab treatment shows no clinically meaningful effects on immunization responses in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Journal of the neurological sciences*. 2014;341(1-2):22-7.
8. Vagberg M, Kumlin U, Svenningsson A. Humoral immune response to influenza vaccine in natalizumab-treated MS patients. *Neurological research*. 2012;34(7):730-3.
9. Olberg HK, Cox RJ, Nostbakken JK, Aarseth JH, Vedeler CA, Myhr KM. Immunotherapies influence the influenza vaccination response in multiple sclerosis patients: an explorative study. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2014;20(8):1074-80.
10. Olberg HK, Eide GE, Cox RJ, Jul-Larsen A, Lartey SL, Vedeler CA, et al. Antibody response to seasonal influenza vaccination in patients with multiple sclerosis receiving immunomodulatory therapy. *European journal of neurology*. 2018;25(3):527-34.
11. Lemtrada preparatomtale: European Medicines Agency. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lemtrada-epar-product-information_no.pdf.
12. Mavenclad preparatomtale: European Medicines Agency; 2019. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mavenclad-epar-product-information_no.pdf.
13. Agency EM. Ocrevus Preparatomtale: European Medicines Agency. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ocrevus-epar-product-information_no.pdf.
14. Mabthera Preparatomtale: European Medicines Agency; 2019. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mabthera-epar-product-information_no.pdf.
15. MS-Sällskapet S. Rekommendationer gällande vaccination vid MS 20.01.2020. Available from: <http://www.mssallskapet.se/wp-content/uploads/2020/02/Rekommendationer-gällande-vaccination-vid-MS-.pdf>.
16. Tysabri preparatomtale: European Medicines Agency; [31.10.2018]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000603/WC500044686.pdf
17. Luna G, Alping P, Burman J, Fink K, Fogdell-Hahn A, Gunnarsson M, et al. Infection Risks Among Patients With Multiple Sclerosis Treated With Fingolimod, Natalizumab, Rituximab, and Injectable Therapies. *JAMA Neurol*. 2019.

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

Biogen

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

Medikamentet har markedsføringstillatelse.

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

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 forbindelse med, eller andre bindinger knyttet til metoden eller aktører som har interesser i metoden.)

Biogen er produsent av Tysabri®.