



Norsk studie av cladribin og rituksimab ved Multippel Sklerose

Prosjektleder og kontaktperson Gro Owren Nygaard,
Overlege PhD,
Nevrologisk avdeling, ous
mobil 91757192,
e-post: uxgryg@ous-hf.no



**Norwegian study of Oral cladribine and
Rituximab in Multiple Sclerosis (NOR-MS)
A prospective randomized open-label
blinded endpoint (PROBE) multicenter non-
inferiority study**

Prosjektleder og kontaktperson Gro Owren Nygaard,
Overlege PhD,
Nevrologisk avdeling, ous
mobil 91757192,
e-post: uxgryg@ous-hf.no

Divisun

Immunterapi-saken: Ny kreftpasient behandles
Stavanger Universitetssykehus har overført behandlingen av en kreftpasient som startet med immunterapi ved et privat sykehus.
» side 12-13

Mylan

DAGENS MEDISIN

Ulik behandlingspraksis i Norge og stor prisforskjell mellom legemidlene, gjør studien viktig, sier Gro Owren Nygaard. » side 1A-15

17/2019 TORS DAG 10. OKTOBER

UAVHENGIG NYHETS AVIS FOR HELSETJENESTEN

TEMA: EASD/DIABETES
» side 19-43

Varsler omkamp om Ullevål ved et regjeringsskifte
» side 8

Vi trenger både engangsløser og fastløser
» side 52

Refser gigantisk IT-prosjekt

14 NYHETER

100 tidligere psykologistuderenter fra Ungarn har meldt seg på i gruppeseminalet mot staten. Rettsaken i Oslo Tingrett mellom ELTE-studentene og Helse- og omsorgsdepartementet skal 24. oktober. Psykologistudentene sakstøtten og Helse- og omsorgsdepartementet fordi de mener Helse- og omsorgsdepartementet har lagt feil faktum til grunn da studentene ble nektet autorisasjon som psykologer. Rettsaken er et gruppeseminalet.



- Liten grunn til engstelse
En studie om ungdommers bruk av sosiale medier, gjennomført av Følelsesinstituttet FHI, fastslår at tre timer økning i bruk av sosiale medier økte forekomsten litt for depresjon, søvndeproblemer og alkoholkonsum. - Funnene tilsier at foreldre i liten grad trenger å bekymre seg for ungdom vil bli deprimert av å bruke sosiale medier, sier FHI-forsker Geir Scott Brønning.

Skiller mindre mellom sigarett- og snusmerker

Følelsesinstituttet FHI har funnet ut at det er mindre forskjell på om en røyker sigaretter eller bruker snus. Etter 1. juli 2018 fikk alle snus- og tobakkspakninger lik farge og form. - Samtidig kan pakke til merker som før ble ansett som minst attraktive, nå ha fått en mer positiv vurdering blant flere ungdommer, skriver FHI på sine nettsider, om den siste spørreundersøkelsen.



Gen-kart for MS publisert i Science
The International Multiple Sclerosis Genetic Consortium (IMSGC) publiserte i september et gen-kart for MS i det anerkjente tidsskriftet Science. Studien har data fra 425 pasienter og 63.774 friske kontroll- (ifølge en pressemelding fra Oslo universitetssykehus (OUS). Norske forskere har bidratt. - Denne studien utgjør en milepæl i arbeidet med å påvise de genetiske risiko-variantene som er av betydning for å utvikle MS, sier Hanne Flinstad Harbo, avdelingsleder ved nevroklinikk på OUS'og ledet gruppen.

MS: Starter off label-studie

Nevroklinikk ved Oslo universitetssykehus (OUS) starter opp en forsker-initiert, industriuavhengig randomisert studie mellom off label-medicinert rituximab og tablettbehandlingen cladribin (Mavenclad) for multipel sklerose (MS).

Lasse Moe 920 31 232
lm@dagensmedisin.no

FAKTA

NOR-MS

- » NOR-MS er akronymet for Norwegian study of Oral cladribine and Rituximab in Multiple Sclerosis
- » Studiene forsøker å finne ut om rituximab er bedre enn cladribin
- » Studiene sammenligner rituximab med cladribin (Mavenclad). Den er en randomisert åpen fase 3-studie, med blinde endepunkt på MS.
- » Foreløpig er studien finansiert av OUS, og deltakinge avdelinger dekker egne kostnader.
- » Off label-bruk er bruk av legemidler utenfor godkjent markedsføringsstillatelse.

Hva slags MS-behandling man får utleieser i landet. I tillegg er det stor forskjell i pris på de to legemidlene, sier Nygaard.

Det hører med til historien at den siste fullstendige metodevurderingen om MS-legemidler som er utarbeidet av Følelsesinstituttet (FHI), også inneholdt vurdering av off label-behandlingen rituximab.

Legemiddelet rituximab har gått av pausen i Europa, noe som fører til at legemiddelet finnes i de fleste av de viktigste landene i Europa, og derfor kan være opp til ti ganger billigere enn andre MS-mediciner. Akkurat hvor mye billigere legemiddelet rituximab er, fortir hamning for offentligheten. Sykehusinnkjøps andspriser er hemmelige.

- Trygg og billig
- Observasjonsdata fra Sverige på rituximab-bruk ved MS tyder på at rituximab er en effektiv, trygg og billig medisin for mange. Men vi mangler formelle bevis på at det er riktig å bruke dette legemiddelet fremfor de godkjente MS-medicinene, sier Nygaard. Han viser blant annet til FHI metodevurdering, som har kunnskapsgrunnlaget for de ulike MS-behandlingene.

- Vi mangler imidlertid en fase 3-studie på rituximab for å finne ut om dette faktisk er en like bra behandling som de godkjente legemidlene vi skal sammenligne med.

MS-forskningsmiljøet i Bergen planlegger å starte opp en randomisert studie med bruk av rituximab eller ocrelizumab (Ocrevus). Nygaard berklarer at OUS skal bidra med pasienter og data fra sine egne studier, og han tror ikke de vil få vanskeligheter med å rekruttere pasienter til begge studiene.

- Rett til å vite
Hanne Flinstad Harbo, avdelingsleder ved Nevroklinikk på OUS og professor ved Institutt for klinisk



VIKTIG - Det er viktig med en fase 3-studie på et billig «off label»-produkt. Dette kan ha dette, sier overlege Gro Owren Nygaard, her sammen med avdelingsleder Hanne Flinstad Harbo. FOTO: VIDAR SANDNES

masse og si for MS-pasienter over alt - og det er vår plikt som et rikt land å undersøke Harbo. FOTO: VIDAR SANDNES

studien. Nygaard påpeker at det er viktig å kunne i gang med studien med en gang.

- Dersom vi skal venne på eksterne forskningsmiljøer, kunne vi ikke ha startet før om to år. Da ville toget for å undersøke dette spørsmålet, ha gått. Dessuten kan helsevesenet potensielt spare penger på dette prosjektet, sier forskeren.

Oppmerksomhet?

Harbo tror at studien kan få mye oppmerksomhet innenfor medisinske og helsepolitiske konferanser og på resultatene kan presenteres under internasjonale kongresser i 2023. Samtidig mener hun at internasjonale

interesse ikke er avgjørende for å gjennomføre studien.

- Studien stiller et spørsmål vi må ha svar på. Det er veldig forskjellig hvordan man forholder seg til off label-bruk i andre land. Dersom medikamentet ikke er godkjent i et land, er det mange land som ikke engang tar det opp til vurdering å bruke dette, sier Harbo.

Nygaard støtter henne i dette perspektivet - Det er viktig med en fase 3-studie på et billig «off label»-produkt. Dette kan ha mye å si for MS-pasienter over alt - og det er vår plikt som et rikt land å undersøke dette, sier Nygaard.



Etterlyser oppstartmidler for kliniske studier

NOR-MS-studien er finansiert med midler fra OUS og er i utgangspunktet en off label-studie. Forskningsleder etterlyser oppstartmidler til forskerinitierte studier i den nye handlingsplanen for kliniske studier.

Forskningsleder John Anker Zwart ved Nevroklinikk og avdelingsleder Hanne Flinstad Harbo ved Nevroklinikk på Oslo universitetssykehus (OUS) forklarer at de har valgt å finansiere den industriuavhengige studien på avdelingsnivå - innvil de forhåpentlig får støtte fra Forskningsrådet eller Helse Sør-Øst. Dette er imidlertid ikke helt uten utfordringer.

- Et stort spørsmål er om OUS som er finansiert ved sykehuset har beste kostnader?

- Nei. De fleste er eksternt finansiert, sier Zwart, som viser til at ingen andre studier ved Nevroklinikk har slik finansiering.

Vi har finansiering
Dette er noe han håper å endre på, og han viser til Helse- og omsorgsdepartementets kommende handlingsplan for kliniske studier. Et av innspilene han vil fremme, er at det bør legges til ressurser for oppstartfinansiering for sykehus som ønsker å starte kliniske behandlingsstudier.

- En ettermerket bevilgning fra HOD eller fra helseforetakene for å initiere kliniske studier hadde vært til stor hjelp, sier Zwart.

- Vi gjør en omfattende arbeid for å etablere prosedyrer for studier og få på plass dokumentasjonen til Statens legemiddelverk, regional etiske komité (REK) og personvernombudet. Det er et svært utfordrende arbeid, sier han og viser til at overlege Gro Owren Nygaard har jobbet minst femti prosent over et halvt år for å planlegge NOR-MS.

FOU-lederen viser til at støttefinansiering er veldig viktig å få på plass for å få forslag i søknader og opprette et protokoll.

- Vi må ha forskningsbegjærte, koordinatore og legge til ressurser for oppsett av leggesruker for å få initiert og senere drevet kliniske studier. Derfor er det ofte slik at man søker midler før, og da er man i kontakt med mange andre å gjøre. Selv om vi synes nevrotologi er viktig, kan andre synes at er eksempel krets er viktig.

FREMÅP - Det er en utfordring å få i gang studier som er så viktig for pasientene. En ordning med oppstartmidler ville ha vært hensiktsmessig, mener OUS-professor og FOU-leder John Anker Zwart ved Nevroklinikk på OUS. FOTO: VIDAR SANDNES

re. Ofte får man ikke gått videre med et prosjekt hvis man mangler midler. Derfor trenger vi noen politiske instrumenter, sier han.

Avdelingsleder Harbo berklarer at de trenger oppstartmidler.

- Nå prioriterer vi vår egne budsjett. Det vil være til stor hjelp med en startfinansiering fra høyere hold i systemet. Dersom helseministeren virkelig mener at vi skal gjennomføre flere kliniske studier, trenger det oppstartmidler for prosjektene, sier Harbo, som viser til at industrien ikke har interesse av å gjennomføre studier som NOR-MS.

Eget register
Zwart forklarer at de har høy aktivitet på forskningsregisteret i Nevroklinikk.

Totah publiserte det om lag 100-200 studier året ved klinikk og vi utdanner ca. 15 Ph.D-er årlig. Vi har også opprettet et nevrovitenskapelig forsknings- og kvalitetsregister ved OUS. Dette er knyttet opp til vår nevrovitenskapelige biobank. Pasienter som kommer til oss, blir spurt om de vil være med i et slikt register. Tanken er at vi skal registrere data som senere kan brukes i ulike studier.

Avdelingsleder og MS-lege Hanne Flinstad Harbo prioriterer at det nevrovitenskapelige registeret ved OUS er noe de benytter i tillegg til det nasjonale MS-registeret.

Nevroklinikk har også vår egen forsknings- og utviklingsavdeling ansatt forskningskoordinatorer direkte i å gjennomføre kliniske studier, forklarer Zwart.

- I den nye forskningsplanen har vi ansatt sykepleiere direkte her, slik at vi får en «pool» med forskningskoordinatorer som kan jobbe prosensiv på ulike studier. Denne satsingen får vi gode tilbakemeldinger fra industrien på, i og med at vi dermed kan finansiere oppsett av studier som er viktig for pasientene, forklarer Zwart.

Oppgitte interessekonflikter: Hanne Flinstad Harbo og Gro Owren Nygaard har tidligere mottatt foredrags honorar fra de fleste av firmene som er med i NOR-MS. De har også mottatt honorar for oppsett av studier som er viktig for pasientene, forklarer Zwart.

Startet inklusjon i oktober 2019

264 pasienter totalt

100 pasienter i Oslo

Hvorfor vi bør gjøre denne studien

1. Tidlig høyaktiv behandling gir bedre langtidsresultat for MS-pasienter
2. Off-label/Utprøvende behandling med rituksimab brukes i økende grad i deler av Norge, viser gode resultater i observasjonsstudier og har lav innkjøpspris
3. cladribin (Mavenclad) er ny høyaktiv behandling

Hva skal vi anbefale til pasienten vår?

Tidlig høyaktiv behandling er viktig

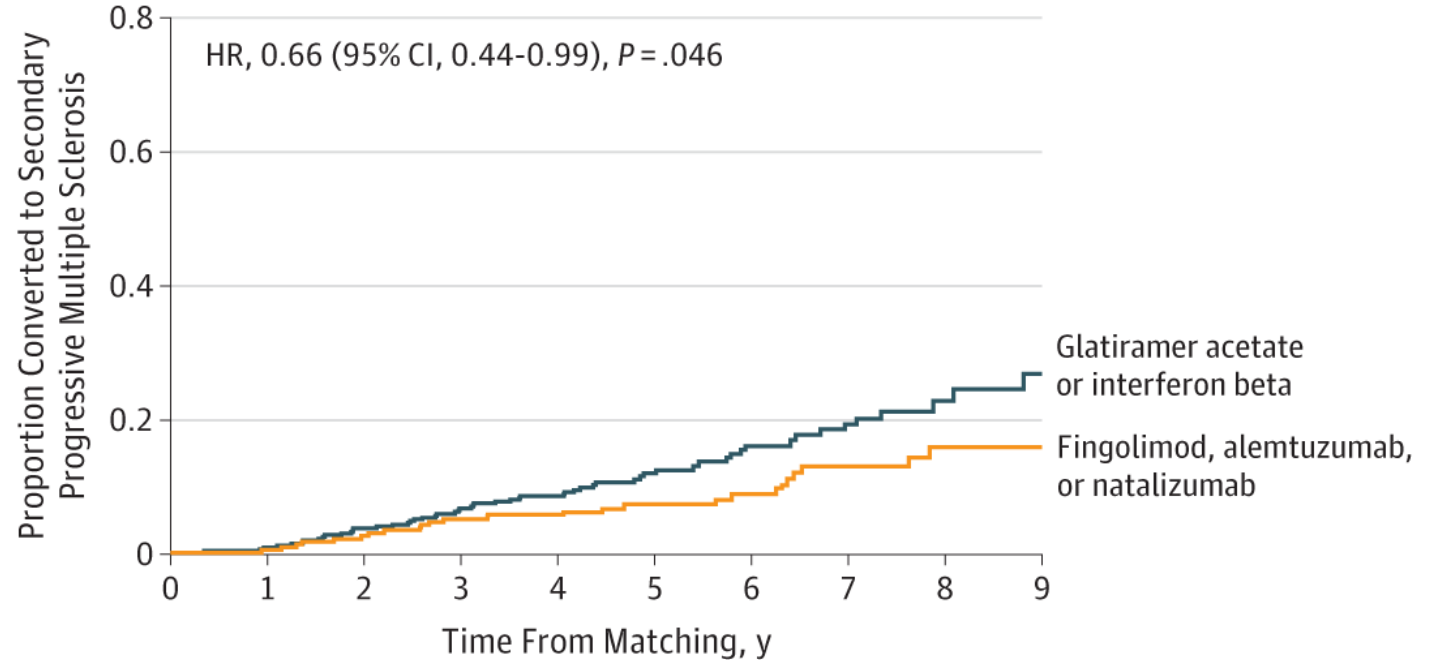


Original Investigation

January 15, 2019

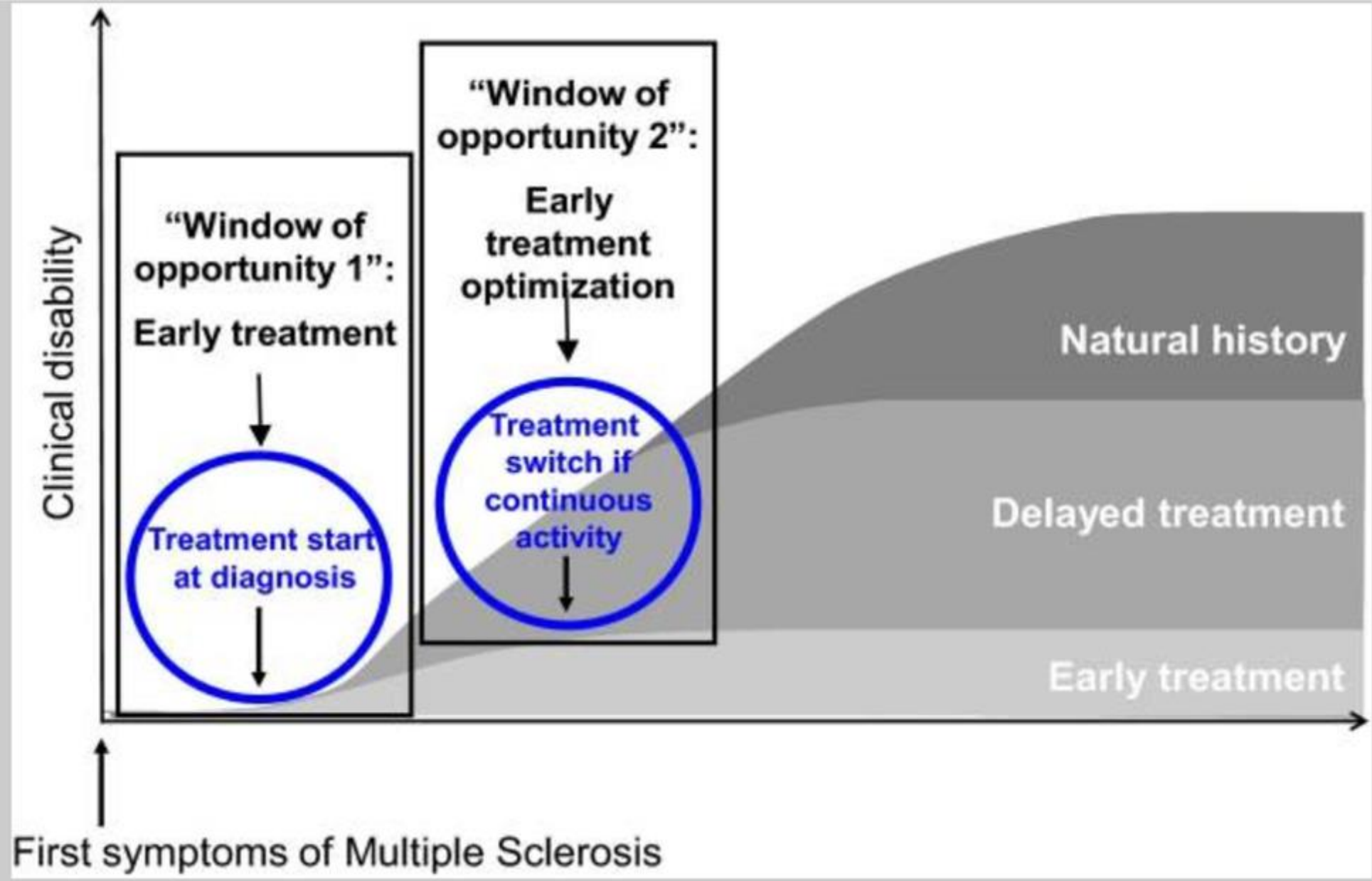
Association of Initial Disease-Modifying Therapy With Later Conversion to Secondary Progressive Multiple Sclerosis

J. William L. Brown, MRCP^{1,2,3}; Alasdair Coles, PhD¹; Dana Horakova, PhD^{4,5}; et al



No. with follow-up data
Initial treatment

Glatiramer acetate or interferon beta	380	380	380	380	380	252	182	142	93	44
Fingolimod, alemtuzumab, or natalizumab	235	235	235	235	235	148	103	80	54	30



Behandling

- Nasjonale faglige retningslinjer
 - Helsedirektoratet 31.5.17

Nasjonal faglig retningslinje for diagnostikk, attack- og sykdomsmodulerende behandling av multipel sklerose

Sykdomsmodulerende behandling av aktiv inflammatorisk multipel sklerose (MS)

Utprøvende behandling skal som hovedregel kun tilbys gjennom kliniske forskningsstudier.

Anbefaling

Sykdomsbegrensende legemidler for behandling av attakkpreget multippel sklerose, inkludert rituximab. En metodevurdering

Utgitt: 2019

Av: Folkehelseinstituttet

Forfattere: Tjelle TE, Rose C, Ohm IK, Pike E, Håheim, LL, Bidonde J, Fretheim A, Juvet LK.

ISBN ELEKTRONISK: 978-82-8406-019-4



Sykdomsmodifiserende behandling ved MS

Aktiv sykdom/førstelinje

Tabletter:

Teriflunomide

Dimethyl fumarate

Fingolimod

Injeksjon:

Glatirame acetate

Interferon beta

Høyaktiv

sykdom/andrelinje:

Cladribine

(Natalizumab)

(Alemtuzumab)

Utprøvende

behandling: rituximab

Tredjelinje:

Autologous

hematopoetic stem
cell transplantation

(HSCT)

Norwegian study of Oral cladribine and Rituximab in Multiple Sclerosis (NOR-MS) A prospective randomized open-label blinded endpoint (PROBE) multicenter non-inferiority study

Randomisering 1:1 biosimilar rituximab og cladribin (Mavenclad) tabletter

- Hovedmål med studien er å undersøke om rituximab er ikke-underlegen i forhold til cladribine ved attackvis MS.
- Primært endepunkt: antall nye eller forstørrede T2/FLAIR lesjoner på cerebral MR fra uke 12 til 96 etter oppstart med behandling

	Rituximab (biosimilar)	Cladribine (Mavenclad)
Status som MS-medikament	Utprøvende	Anbefalt ved (høy)aktiv sykdom
Type medikament	Monoklonalt antistoff	Inaktiv byggekloss til DNA
Virkingsmekanisme	Immundemping	Immunrekonstitusjon
Administrasjon	Infusjon hver 6. mnd i 2 år	2 ukentlige tablettkurer første 2 år
Effekt	God i fase 2 og observasjonsstudier, ingen fase 3-studier	God i fase 3 studie mot placebo, ca 60% redusert risiko for nye angrep
Bivirkninger	Liten økt infeksjonsrisiko, lite studert på lang sikt v MS, aldri i fase 3 ved MS Allergisk akuttreaksjon	Liten økt infeksjonsrisiko, liten økt risiko for trombocytopeni og anemi, teratogent i dyrestudier, kreftrisiko tilbakevist, lite studert på lang sikt hos MS-pasienter

Viktige sekundære endepunkt

- Klinikk: Attakrate og sykdomsprogresjon
- Sikkerhet: blodprøver, infeksjoner, vaksine-effekt, “adverse events”
- Serum biomarkører: nevrofilament, GFAP, rituksimab-konsentrasjon, rituksumab-antistoffer
- MR biomarkører: lesjonsvolum, hjerneatrofi, hjernealder, automatisert lesjonsvurdering
- Pasient-rapporterte endepunkt: arbeidskapasitet, fatigue, depresjon og angst, livskvalitet, “treatment satisfaction”
- Helseøkonomi: direkte og indirekte kostnader

Inklusjons- og eksklusjonskriterier svært lik oppstart eller medikamentbytte i daglig praksis

Inklusjonskriterier:

1. Alder 18-65 år
2. attackvis MS (RRMS eller SPMS med inflammatorisk aktivitet, ikke PPMS)
3. attack eller ny T2/FLAIR lesjon siste 12 mnd
4. EDSS 0-5.5 (gå 100 m uten hjelpemidler)
5. blodprøver ua inkl normale leukocytter og trombocytter, samt lymfocytter $>0.8 \times 10^9/L$
6. Villighet til å bruke prevensjon
7. Forstår norsk eller engelsk
8. Kan følge oppfølging og behandling (ikke kontraindisert med MR, ikke alvorlig psykiatri eller rus, ikke flytteplaner)
9. Signert samtykke

Eksklusjonskriterier:

1. Økt risiko for bivirkninger (som malignitet, kronisk infeksjon, nylig levende vaksine)
2. Tidligere cladribine, rituximab, alemtuzumab, ocrelizumab, stamcellebehandling eller annen langvarig immunsuppresjon unntatt andre MS-behandlinger
3. Svangerskap eller plan om å bli gravid neste 2 år

Hvordan følges pasientene i studien

- Oppfølging som vanlig
- +noen ekstra blodprøveglass
- +elektroniske spørreskjemaer
- +telefonoppfølging

- Likt i begge grupper

- Strukturert oppfølging

Hva vi kan få svar på

Om utprøvende behandling er like effektivt, tolerert og trygt som gullstandard ved høyaktiv MS

Om kontinuerlig infusjonsbehandling og induksjonsbehandling er like bra ved MS

Om serum-neurofilament og hjernealder er klinisk brukbare biomarkører

Se på helseøkonomiske aspekter nasjonalt og internasjonalt

Multisenterstudie der 11 sykehus deltar foreløpig

- Oslo Universitetssykehus, Oslo
- Sykehuset Østfold, Kalnes
- Sykehuset Telemark, Skien
- Vestre Viken, Drammen sykehus
- Sørlandet sykehus, Kristiansand
- Stavanger Universitetssykehus
- Sykehuset Innlandet, Lillehammer
- Sykehuset i Vestfold, Tønsberg
- Førde Sentralsjukehus
- UNN, Tromsø
- St Olavs Hospital, Trondheim

Samarbeidspartnere:

Oslo Universitetssykehus, Oslo
Sykehuset Østfold, Kalnes
Sykehuset Telemark, Skien
Vestre Viken, Drammen sykehus
Sørlandet sykehus, Kristiansand
Stavanger Universitetssykehus
Sykehuset Innlandet, Lillehammer
Sykehuset i Vestfold, Tønsberg
Førde Sentralsjukehus
Universitetet i Nord-Norge
St Olavs Hospital

Forskningsstøtte OUS

Koordinator
Statistiker
Helseøkonom
Monitor
Database

Diverse:

Elisabeth Gulowsen Celius
Hanne F Harbo
Helle Stangeland
Sissel Hafsmo

Klinisk Kjemisk Institutt (dr
Gehin og Bolstad)
Gøteborg: Zetterberg,
Blennow
NORMENT: Westlye
MR OUS : Beyer, Sowa,
Høgestøl
MS-forskningsgruppe:
Berge, Leikfoss, Berg-
Hansen, Wendel-Haga

