

Alemtuzumab (Lemtrada) vid skovvis förlöpande MS

Införande/uppföljningsprotokoll för nationellt ordnat införande av läkemedel (pilotförsök)

OBSERVERA!

- **SYFTET MED DETTA DOKUMENT ÄR ATT DET SKA VARA ETT STÖD OCH SAMLAT KUNSKAPSUNDERLAG TILL LANDSTINGEN VID INTRODUKTION AV ETT NYTT LÄKEMEDEL.**
- **4-LÄNSGRUPPEN HAR TILLSAMMANS MED KLINISKA EXPERTER UTARBETAT DOKUMENTET SOM EN DEL AV OTIS-PROJEKTET (NLS 6.1)**
- **SAMTLIGA LANDSTING, AKTUELLT FÖRETAG, LÄKEMEDELSVERKET, TLV OCH NLT-GRUPPEN HAR HAFT MÖJLIGHET ATT LÄMNA SYNPUNKTER PÅ INNEHÅLL OCH STRUKTUR**
- **NLT-GRUPPEN HAR AVGIVIT EN REKOMMENDATION TILL LANDSTINGEN ANGÅENDE ANVÄNDNINGEN AV LEMTRADA**
- **OTIS STYRGRUPP HAR BESLUTAT ATT DOKUMENTET GÄLLER OCH GILTIGHETSTIDEN ÄR TILL EN BÖRJAN ETT ÅR**

Innehållsförteckning

Alemtuzumab (Lemtrada) vid skovvis förlöpande MS	1
1. Sammanfattning och rekommendation	4
1.1. Bakgrund	4
1.2. Utlåtande från NLT-gruppen	4
1.3. Sammanfattning av protokollet	4
2. Motivering till behov av nationellt införande/uppföljningsprotokoll	5
3. Översikt om läkemedlet	5
3.1. Terapiklass, typ av läkemedel, ATC-kod, verkningsmekanism	5
3.2. Aktuell indikation/indikationer (ICD 10).....	5
3.3. Praktisk hantering (dosering, behandlingstid och administrationssätt)	5
3.4. Rekvisitions- eller receptläkemedel	6
3.5. Markör/möjlighet att identifiera patienter för behandling	6
3.6. Godkännandeprocédur (central/decentral).....	6
3.7. Intressenter/berörda parter.....	7
4. Dokumentation & regulatoriska krav	7
4.1. Tidig bedömningsrapport via Horizon scanning.....	7
4.2. Produktresumé, EPAR	7
4.3. Vetenskapligt underlag med avseende på effekt och säkerhet	7
4.4. EMA:s godkännandevillkor och uppföljningskrav	8
5. Bedömning av Lemtradas plats i terapin.....	8
5.1. Nationella och internationella riktlinjer	8
5.2. Befintlig terapi och läkemedel i pipeline.....	8
5.3. Kliniska experters medicinska bedömning av Lemtradas plats i terapin	9
5.3.1. Beskrivning av patienter aktuella för behandling med Lemtrada.....	9
5.3.2. Patienter där det i dagsläget är tveksamt att använda Lemtrada trots indikation (avgränsning utöver kontraindikationer enl SPC)	9
5.3.3. Bedömning av antal individer aktuella för behandling i Sverige.....	9
5.3.4. Bedömning av behov av förändringar i vårdorganisationen (Exempelvis lab, utrustning, patologi, röntgen, apoteksdistribution)	10

5.3.5.	Bedömning av utbildningsbehov (förskrivare, ssk, patient, behov av översyn av riktlinjer)	10
6.	Kostnadsaspekter	10
6.1.	Pris per förpackning, behandling och årskostnad	10
6.2.	Hälsoekonomi.....	10
6.3.	Bedömning av marknadssituation och förutsättningar för upphandling.....	11
7.	Uppföljningsplan för introduktion av Lemtrada	11
7.1.	Nivåstrukturering	11
7.2.	Svenska Dataregister/källor	12
7.2.1	Svenska MS-registret.....	12
7.2.2.	Uppföljning av försäljning	12
7.3.	Parametrar för uppföljning	13
7.4.	Tidplan för uppföljning av introduktionen av Lemtrada	14
7.4.1.	Nationellt:.....	14
7.4.2.	Regionalt/lokalt/Individuellt:	14
8.	Tidplan för nationellt ordnat införande	14
8.1.	Tidpunkter för revision av protokollet baserat på uppföljning.....	14
8.2.	Tidpunkt för start av införande	14
8.3.	Slutpunkt för det ordnade införandet.....	15
9.	Kommunikationsplan.....	15
9.1.	Mottagare och tidpunkt för införande/uppföljningsprotokoll Version 1.0	15
9.2.	Mottagare, kanal och tidpunkt för kommunikation av det färdiga införande/uppföljningsprotokollet version 2.0.....	15
10.	Sammanfattande tabell med ansvarsfördelning.....	15
11.	Kort bakgrund och beskrivning av hur protokollet tagits fram	16

1. Sammanfattning och rekommendation

1.1. Bakgrund

SKL:s projekt Ordnat införande i samverkan (OtIS), delprojekt 6.1 i den nationella läkemedelsstrategin, har valt Lemtrada[®] (alemtuzumab) som pilotläkemedel till ett landstingsgemensamt införande- och uppföljningsprotokoll. Detta är ett samlat kunskapsunderlag som utgör en vägledning i hur Lemtrada bör introduceras och följas upp, samt dess initiala plats i terapin.

1.2. Utlåtande från NLT-gruppen

NLT-gruppen rekommenderar landstingen:

att använda och följa upp Lemtrada[®] i enlighet med detta införande/uppföljningsprotokoll som förmedlas till landstingen inom ramen för projekt [Ordnat införande i samverkan](#)¹

NLT-gruppen gör följande bedömning:

I dagsläget finns inga nationella riktlinjer för behandling av skovvis förlöpande MS. Lemtradas[®] initiala plats i terapin torde vara ett utpräglat högspecialiserat preparat (se 5.3.1). NLT-gruppen vill uppmärksamma osäkerheten som kommer av avsaknaden av långtidsdata framförallt med avseende på biverkningsprofilen.

Fler läkemedel mot MS är på väg att godkännas och Lemtradas[®] plats i terapin kan bli föremål för omvärdering.

Lemtrada[®] bedöms kostnadseffektivt i förhållande till jämförelsealternativet.

Se länk till NLT-rek på http://www.skl.se/vi_arbetar_med/halsoochvard/lakemedel/nya-lakemedel/nlt/rek

1.3. Sammanfattning av protokollet

Rekommendation (5.3.1)

Preparatets plats i behandlingsarsenalen är i nuläget inte fastslagen, men torde utgöra ett utpräglat högspecialiserat preparat för patienter med högaktiv sjukdom som uppvisar behandlingssvikt på annan behandling.

Antal patienter 2014-2015 (5.3.3)

Sammantaget uppskattas antalet patienter aktuella för Lemtrada till 25-50 patienter i riket för 2014, med en liten höjning för 2015 till 25-100 patienter, vilket tillsammans med re-behandling blir totalt 50-150 för 2015. Därefter beroende av uppföljande säkerhetsdata och introduktion av andra konkurrerande läkemedel.

Bedömning av behov av förändringar i vårdorganisationen (5.3.4)

Det är viktigt att urvalet och behandlingen strikt sköts på mottagningar för högspecialiserad MS vård och att behandlade patienter kan följas med täta återbesök, med möjlighet till konsultation av andra specialiteter (endokrin, nefrologi, hematologi). Säkerhetsaspekterna vid behandlingen är kritisk.

Ett samarbetsprojekt mellan Sveriges landsting & Regioner

Kostnad och hälsoekonomi (6)

Lemtrada har ingått i TLV:s Klinikläkemedelsprojekt och ett hälsoekonomiskt kunskapsunderlag publicerades 20 februari 2014 <http://www.tlv.se/lakemedel/kliniklakemedelsprojektet/avslutade-halsoekonomiska-bedomningar/halsoekonomisk-bedomning-av-lemtrada/>

I den hälsoekonomiska modellen jämförs behandlingseffekter och kostnader med Lemtrada gentemot behandlingseffekter och kostnader med Tysabri. Resultaten från modellen visar att behandling med Lemtrada är förknippat med en lägre kostnad än behandling med Tysabri (ungefär 520 000 kronor lägre).

TLV anser att osäkerheten i den hälsoekonomiska värderingen är relativt stor, på grund av osäkerheten i den indirekta jämförelsen och den långa tidshorizonten i den hälsoekonomiska modellen, jämfört med tillgängliga data.

Uppföljning (7)

Den samlade bedömningen av kliniska experter är att patienter som behandlas med Lemtrada ska registreras och följas i svenska MS-registret.

2. Motivering till behov av nationellt införande/uppföljningsprotokoll

Lemtrada valdes som pilotläkemedel inom OtIS av landstingen i oktober 2013. Valet gjordes enligt fastställda kriterier och utifrån projektets tidsram.

3. Översikt om läkemedlet

3.1. Terapiklass, typ av läkemedel, ATC-kod, verkningsmekanism

Immunsuppressivum, monoklonal antikropp, anti-CD52

ATC-kod: L04AA34 (källa SPC)

För mer info kring verkningsmekanism se SPC Bilaga 1, 5.1:
http://www.ema.europa.eu/docs/sv_SE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003718/WC500150521.pdf

3.2. Aktuell indikation/indikationer (ICD 10)

Alemtuzumab (Lemtrada) är indicerat för vuxna patienter med skovvis förlöpande multipel skleros (RRMS) med aktiv sjukdom som definieras av kliniska fynd eller bildfynd. (källa SPC)

ICD 10: G35.9 Multipel skleros (källa www.internetmedicin.se, 140226)

3.3. Praktisk hantering (dosering, behandlingstid och administrationssätt)

Den rekommenderade dosen av Lemtrada är 12 mg/dag, administrerat genom intravenös infusion under två behandlingsomgångar.

- Initial behandlingsomgång: 12 mg/dag under fem på varandra följande dagar (total dos 60 mg)

Ett samarbetsprojekt mellan Sveriges landsting & Regioner

- Andra behandlingsomgången: 12 mg/dag under tre på varandra följande dagar (total dos 36 mg), administrerat 12 månader efter den initiala behandlingsomgången.

(källa SPC)

Företaget har på förfrågan från TLV inkommit med en analys av ytterligare behandlingscykler med Lemtrada och följande uppskattning gjordes med utgångspunkt i fas III-studierna (CARE-MS).

År	Andel som erhåller behandling
1	100 procent
2	97,5 procent
3	19,3 procent
4	16 procent (14-18 procent)
5	7,5 procent (5-10 procent)

(Källa TLV, http://www.tlv.se/Upload/Halsoekonomiska_bedomningar/halsoekonomisk-kunskapsunderlag-lemtrada.pdf)

3.4. Rekvisitions- eller receptläkemedel

Rekvisitionsläkemedel

3.5. Markör/möjlighet att identifiera patienter för behandling

Nej, ingen biomarkör. Se 5.3.1 för aktuella patienter.

3.6. Godkännandeprocédur (central/decentral)

Central

- Datum för utlåtande EMA/CHMP (Positive Opinion): 2013-06-23
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/003718/WC500144904.pdf
- Datum för marknadsföringsgodkännande: 2013-09-12
EU-kommissionens beslut:
<http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h869.htm#EndOfPage>

EPAR:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003718/human_med_001678.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

- Särsläkemedelsstatus: nej

(källa EMA)

3.7. Intressenter/berörda parter

- Specialistförening: Svenska MS-sällskapet <http://www.mssallskapet.se/Start.html>
- Patient/anhörigförening:
 - <http://www.neuroforbundet.se/diagnos-symptom/multipel-skleros-ms/>
- Läkemedelsindustri
 - Marknadsförande företag: Genzyme/Sanofi, Produktchef: Eeva Jansson-Niemi, Eeva.Jansson-Niemi@genzyme.com
 - Övriga företag inom samma terapiområde: Biogen Idec, Active Biotech/TEVA, Sanofi, Merck Serono, Novartis, Bayer
- Internationell utblick
 - <http://www.mssociety.org.uk/>
 - <http://www.nationalmssociety.org/index.aspx>
 - <http://www.msactivesource.com/>
 - <http://scleroseforeningen.dk/>

4. Dokumentation & regulatoriska krav

4.1. Tidig bedömningsrapport via Horizon scanning

Levererad till landsting, NLT-gruppen och TLV 2013-04-13

4.2. Produktresumé, EPAR

http://www.ema.europa.eu/docs/sv_SE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003718/WC500150521.pdf

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003718/human_med_001678.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

4.3. Vetenskapligt underlag med avseende på effekt och säkerhet

- För klinisk effekt: Scientific Discussion 2.5
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003718/WC500150522.pdf
- För säkerhet: Scientific discussion 2.6
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003718/WC500150522.pdf
- Läkemedelsverkets monografi kommer att publiceras i tidskriften *Information från Läkemedelsverket nr 2* som utkommer den 16 april 2014. Den publiceras samtidigt på <http://www.lakemedelsverket.se/malgrupp/Halso---sjukvard/Monografier-varderingar/>
- Publicerade studier efter godkännande:
Företaget är tillfrågat om studier publicerade efter registrering men hänvisar till EPAR.

Ett samarbetsprojekt mellan Sveriges landsting & Regioner

4.4. EMA:s godkännandevillkor och uppföljningskrav

Företaget är ålagt att skicka in säkerhetsrapporter halvårsvis samt att följa den riskhanteringsplan som finns för Lemtrada.

Enligt överenskommelse med den nationella behöriga myndigheten i varje medlemsstat där Lemtrada marknadsförs ska innehavaren av godkännandet för försäljning säkerställa, både vid lansering och efter lansering, att alla läkare som avser att förskriva Lemtrada får ett uppdaterat utbildningspaket avsett för läkare med följande innehåll:

- produktresumé
- guide för hälso- och sjukvårdspersonal
- checklista för förskrivare
- patientguide
- patientvarningskort

Företaget har tagit fram och distribuerat material till alla neurologer enligt ovan. Samtliga dokument återfinns på <http://www.sanofi.se/l/se/sv/layout.jsp?scat=433562BC-069D-4919-A84A-FD652A804EAF>

Se SPC bilaga II B, C, D http://www.ema.europa.eu/docs/sv_SE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003718/WC500150521.pdf

5. Bedömning av Lemtradas plats i terapin

5.1. Nationella och internationella riktlinjer

I dagsläget finns inga nationella riktlinjer (LV, SoS el dylikt) för behandling av skovvis förlöpande MS. Svenska MS-sällskapet kommenterar nya läkemedel och tar fram checklistor för provtagning och kontroller. Det finns nu ett uppdrag till Socialstyrelsen och Läkeemedelsverket att ta fram Nationella riktlinjer inklusive behandlingsriktlinjer för MS, preliminär tidsplan är att riktlinjerna kommer att vara klara under 2016.

5.2. Befintlig terapi och läkemedel i pipeline

På marknaden finns fem parenterala immunmodulerande behandlingar vid MS som visat effekt vid skovvis förlöpande MS: Interferon beta-1a (Avonex) intramuskulärt, interferon beta-1a (Rebif) subkutant, interferon beta-1b (Betaferon, Extavia) subkutant, glatirameracetat (Copaxone) subkutant, och natalizumab (Tysabri) intravenöst. Fingolimod (Gilenya) godkändes 2011 och blev den första perorala terapin för skovvis förlöpande MS. Därutöver används rituximab (Mabthera) i viss utsträckning. Preparatet är formellt inte godkänt för användning vid MS, men för preparatklassen (CD20-antagonister) finns flera fas II studier med goda resultat, liksom en fas II/III-studie vid primärprogressiv MS. I särskilt svåra fall används högdosbehandling med stamcellsstöd.

Första linjens behandling vid skovformad MS är idag IFN β och glatirameracetat. För patienter med skovformad MS som inte svarat på annan immunomodulerande behandling ska Tysabri eller Gilenya övervägas. (källa SLL Janusinfo)

Under 2014 kommer ytterligare två perorala preparat att lanseras som alternativ till första linjens behandling: teriflunomid (Aubagio), dimetylfumarat (Tecfidera). Laquinimod (Nerventra) har erhållit negativ rekommendation av EMAs expertkommitté (CHMP) i januari

Ett samarbetsprojekt mellan Sveriges landsting & Regioner

2014 och förväntas ej bli godkänd på befintliga studiedata. För närvarande pågår fas III prövningar med bl a flera perorala selektiva S1P1 antagonisterna samt CD20- respektive CD25-antagonisterna ocrelizumab och daclizumab. Det finns även läkemedel i kliniska prövningar när det gäller primär och sekundär progressiv MS.

(källa Horizon scanning)

5.3. Kliniska experters medicinska bedömning av Lemtradas plats i terapin

Följande MS-expert har gjort en gemensam bedömning: Petra Nilsson, SUS/Lund; Jan Lycke, Sahlgrenska/Göteborg; Fredrik Piehl Karolinska/Stockholm, Magnus Vrethem, Linköping.

5.3.1. Beskrivning av patienter aktuella för behandling med Lemtrada

Preparatets plats i behandlingsarsenalen är i nuläget inte fastslagen, men torde utgöra ett utpräglat högspecialiserat preparat för patienter med högaktiv sjukdom som uppvisar behandlingssvikt på annan behandling. Lemtrada har erhållit en bred indikation för behandling av skovformad MS av EMA, men det bör noteras att FDA har avslagit ansökan om registrering i USA på grund av vad man anser vara en ogynnsam biverkningsprofil. Det som komplicerar bedömning av preparatets plats i terapiarsenalen är att jämförande studier med nu godkända andra linjens behandlingar, Tysabri och Gilenya, saknas. Den mest givna patientgruppen är patienter med kvarstående signifikant sjukdomsaktivitet trots behandling med Tysabri eller Gilenya, eller patienter där dessa preparat av olika skäl är mindre lämpliga. Patienter med hög sjukdomsaktivitet vid klinisk sjukdomsdebut som efter noggrann information om effekt och risker för biverkningar med Lemtrada föredrar induktionsterapi framför kontinuerlig immunmodulerande terapi är också en möjlig patientgrupp. Effektdata från studierna talar för att yngre patienter, med kort sjukdomsduration och hög klinisk och neuroradiologisk sjukdomsaktivitet är mest betjänta av behandlingen.

5.3.2. Patienter där det i dagsläget är tveksamt att använda Lemtrada trots indikation (avgränsning utöver kontraindikationer enl SPC)

Förutom för patienter med HIV bör preparatet undvikas vid andra kroniska infektioner så som TBC/hepatit, malignitet samt läkemedelsinducerad eller idiopatisk immunsuppression. Säkerheten vid behandling av patienter med andra autoimmuna sjukdomar är inte fastställd och Lemtrada bör därför användas med försiktighet.

5.3.3. Bedömning av antal individer aktuella för behandling i Sverige

I Sverige inkluderas omkring 1000 patienter årligen i Svenska MS registret, vilket ligger nära det förväntade antalet incidenta fall. Tysabri lanserades hösten 2006. Under åren 2007-2013 inleddes behandling med Tysabri på 303 patienter årligen (källa IMSE1). Gilenya lanserades hösten 2011 och åren 2012-2013 inleddes behandling på 384 patienter årligen (källa IMSE2), varav cirka en tredjedel bytte från Tysabri. Sammantaget bedöms omkring 500 patienter vara aktuella för andra linjens behandlingar på årsbasis. Prognosen framåt kompliceras av lanseringar av andra MS-läkemedel för användning hos behandlingsnaiva patienter, som kan innebära att fler uppnår ett adekvat behandlingssvar. För nuvarande injektionsbehandlingar ligger andelen som inom 2 år uppvisar behandlingssvikt på ca 50%.

Sammantaget uppskattas antalet behandlingar för Lemtrada till 25-50 patienter i riket för 2014, med en liten höjning för 2015 till 25-100 patienter, vilket tillsammans med re-

behandling då blir totalt 50-150 för 2015. Därefter beroende av uppföljande säkerhetsdata och introduktion av andra konkurrerande läkemedel.

5.3.4. Bedömning av behov av förändringar i vårdorganisationen (Exempelvis lab, utrustning, patologi, röntgen, apoteksdistribution)

Med tanke på det begränsade antalet individer bör detta initialt kunna skötas inom befintlig organisation. Vid ökande användning kommer dock ytterligare resurser att krävas, inte minst på sköterskenivå. Det är viktigt att urvalet och behandlingen strikt sköts på mottagningar för högspecialiserad MS vård och att behandlade patienter kan följas med täta återbesök, med möjlighet till konsultation av andra specialiteter (endokrin, nefrologi, hematologi). Säkerhetsaspekterna vid behandlingen är kritisk. Vid en växande andel patienter på Lemtradabehandling kommer det att krävas ytterligare resurser för att upprätthålla medicinsk säkerhet, eftersom provtagning sker månatligen under minst 4 år efter sista Lemtradainfusion. Lokala rutiner måste därför utarbetas så att t ex en noggrant utbildad patientansvarig MS skötterska följer ett visst antal patienter.

5.3.5. Bedömning av utbildningsbehov (förskrivare, ssk, patient, behov av översyn av riktlinjer)

Förskrivning av detta preparat bör endast ske av läkare med god kunskap och erfarenhet av behandling av MS-patienter och som är fullt införstådd med det uppföljningsprogram som krävs vid behandling med Lemtrada, vilket normalt kräver ett MS-team/mottagning. Patientinformation och undervisning för MS-sköterskor som följer dessa patienter behöver göras.

6. Kostnadsaspekter

6.1. Pris per förpackning, behandling och årskostnad

- Pris/förpackning: listpris AIP, 67 150 kr enligt företaget februari 2014
- Pris/behandling:
 - År 1: 5 x 67 150 = 335 750kr
 - År 2: 3 x 67 150 = 201 450kr
 - Totalt: 537 200kr
- Årskostnad per patient: se ovan, oklar efter år 2 (fler behandlingar?).

6.2. Hälsoekonomi

Lemtrada har ingått i TLV:s Klinikläkemedelsprojekt och ett hälsoekonomiskt kunskapsunderlag publicerades 20 februari 2014

<http://www.tlv.se/lakemedel/kliniklakemedelsprojektet/avslutade-halsoekonomiska-bedomningar/halsoekonomisk-bedomning-av-lemtrada/>

I indirekta jämförelser är effekten på skov och funktionsnedsättning likvärdig mellan Lemtrada och Tysabri. Biverkningsprofil och behandlingsavhopp skiljer sig dock mellan de båda behandlingarna.

I den hälsoekonomiska modellen jämförs behandlingseffekter och kostnader med Lemtrada gentemot behandlingseffekter och kostnader med Tysabri. Resultaten från modellen visar att

behandling med Lemtrada är förknippat med en lägre kostnad än behandling med Tysabri (ungefär 520 000 kronor lägre).

TLV anser att osäkerheten i den hälsoekonomiska värderingen är relativt stor, på grund av osäkerheten i den indirekta jämförelsen och den långa tidshorizonten i den hälsoekonomiska modellen, jämfört med tillgängliga data.

(Källa TLV, 140226)

6.3. Bedömning av marknadssituation och förutsättningar för upphandling

Lemtrada är ett rekvisitionsläkemedel som landstingen kan upphandla enligt LOU (Lagen om Offentlig Upphandling).

Andra läkemedelsbehandlingar inom MS-området: Tysabri, Gilenya, interferoner, Copaxone (patentutgång 2015). En TLV-omprövning av interferoner och Copaxone pågår vilket kan leda till prissänkningar, beslut väntas under våren 2014.

Kommande andra läkemedelsbehandlingar inom MS-området: Tecfidera och Aubagio beräknas nå marknaden under 2014. Detta är perorala alternativ som förväntas gå via TLV med subventionsansökan. Under 2015 kan daclizumab komma att bli godkänt och under 2016 kan ocrelizumab komma att bli godkänt både på indikationerna skovvis förlöpande MS och primärprogressiv MS.

7. Uppföljningsplan för introduktion av Lemtrada

Uppföljningen syftar till att med epidemiologiska metoder analysera data för att utvärdera Lemtrada i klinisk verklighet på gruppnivå. Den samlade bedömningen av kliniska experter är att patienter med Lemtradabehandling ska registreras och följas i svenska MS-registret (SMSreg; www.msreg.net, se under 7.2 Svenska datakällor). Eventuella uppföljningskrav från myndigheter kan komma att påverka föreslagna uppföljningsindikatorer.

Det finns betydande svårigheter och utmaningar vid uppföljning av läkemedel med användande av olika register/databaser. I Läkeemedelsverkets rapport från delprojekt NLS 6.2, kapitel 9, (http://www.lakemedelsverket.se/upload/nyheter/2013/OISU_NLS_6-2/SLUTRAPPORT_OISU_6-2.pdf), redovisas delar av de svårigheter som finns och problem med säkerhet i datainsamling och analysresultat. Uppföljning av Lemtrada ska ske i ljuset av rapportens beskrivning som ett försök att följa upp en nationell användning av ett läkemedel med nyttjande av de datakällor som är tillgängliga, i det här fallet främst ett kvalitetsregister.

7.1. Nivåstrukturering

- Vad som ska följas upp på nationell nivå:
 - Att rätt patienter får behandling (indikation)
 - Effekt och säkerhet i klinisk användning
 - Att alla lämpliga patienter får tillgång till Lemtrada
 - Lemtradas effekt på patienternas livskvalitet

Ett samarbetsprojekt mellan Sveriges landsting & Regioner

- På lokal/regional nivå
 - Att vårdgivarna följer upp patienterna med provtagningar enligt tabell

Tabell i SPC

Provtagning	Före behandlingsstart	Varje månad	Var tredje månad	Årligen
VZV antikroppar*	X			
Fullst. blodstatus med diff	X	X		
Serumkreatinin	X	X		
Urinalys med mikroskopi	X	X		
Tyreoidaprov (såsom TSH)	X		X	
HPV-screening				X

7.2. Svenska Dataregister/källor

7.2.1 Svenska MS-registret

Data för uppföljning av Lemtrada kommer i huvudsak att komma från Svenska Multipel Skleros-registret (SMSreg). Det är ett nationellt kvalitetsregister stött av Sveriges Kommuner och Landsting (SKL) och Socialstyrelsen. SMSreg ingår som en del av Svenska Neuroregister där även Parkinson, Narkolepsi, Myastenia Gravis, Guillain-Barré och Myositis ingår.

SMSreg samlar in data utifrån ett mångårigt uppföljningsprogram av MS-patienter i Sverige. Idag finns omkring 14 000 patienter av ca 18 000 prevalenta fall registrerade.

Inrapportering av data sker via sedan länge fastslagna elektroniska formulär och ett särskilt registersekretariat handlägger registret. En biobank som också är kopplad till registret samlar in data från patienter med MS. I dag finns över 8 000 prover från patienter insamlade och ungefär lika många prover från matchade kontrollpersoner. Biobanken är unik i världen.

Med tanke på den profil som Lemtrada har och att användningen sker uteslutande på MS-Centra vid universitets-/regionsjukhus förväntas en täckningsgrad i SMSreg på nära 100%. Biverkningar rapporteras öppet, och effektdata under konfidentialitet fram till publikation. Detta bör inte vara ett hinder för rapporter till myndigheter, så som interna rapporter för arbetsmaterial intill dess att data har publicerats vetenskapligt.

SMSreg fungerar som ett utskott under Svenska MS-sällskapet (SMSS). Formell huvudman är sjukhusstyrelsen vid Karolinska universitetssjukhuset i Stockholm. Registerhållare är Prof. Jan Hillert, Karolinska universitetssjukhuset Huddinge.

7.2.2. Uppföljning av försäljning

Eftersom Lemtrada inte ingår i läkemedelsförmånen och inte förskrivs på recept kan inte användningen av Lemtrada följas via Socialstyrelsens läkemedelsregister. Aggregerad försäljningsdata för användningen på rekvisition måste därför samlas in av respektive landsting.

7.3. Parametrar för uppföljning

Inom ramen för IMSE-projektet (<http://ki.se/en/imm/the-imse-studies-imse-i-and-imse-ii> delvis industrisponsrat) kommer följande parametrar att följas (källa Professor Tomas Olsson, CMM, Karolinska Universitetssjukhuset)

Patientdata

- Antal patienter inkluderade/kvartal
- Könsfördelning
- Åldersfördelning vid start av behandling (10 års-intervaller)

Rätt patient/indikation och plats i terapin

- MS-diagnos
- Funktionsstadium
- Behandlingar före Lemtrada
- Orsak till byte till Lemtrada

Jämlik vård

- Fördelning av antal patienter med MS/landsting
- Åldersfördelning vid start av behandling (10 års-intervaller)
- Könsfördelning

Effekt och säkerhet

- Andel patienter med allvarliga skov och skov som ledde till steroidbehandling
- Förändring av funktionshinder (SRD ,sustained reduction of disability)
- Andel patienter med immunologiska reaktioner
 - Hyper- & hypothyreosis
 - ITP (idiopathic thrombocytopenic purpura)
- Andel patienter som slutar behandling
 - På grund av biverkningar
 - På grund av utebliven effekt
 - På grund av egen begäran eller övrigt

Livskvalitet

- EQ-5D eller motsvarande vid start av behandling och kontinuerligt därefter
 - EDSS
-
- Frekvens för datainsamling: se checklista från MS-sällskapet*
 - Hur länge: se checklista*

Ett samarbetsprojekt mellan Sveriges landsting & Regioner

Checklista* för parametrar och vad som ska in i SMSreg enligt Svenska MS-sällskapet:

	PROV/KONTROLL	INNAN START AV BEHANDLING (BASELINE)	VARJE MÅNAD	VAR 6:e MÅNAD	ÅRLIGEN	INREGISTRERING I SMS-reg.? (www.msreg.net)
1	BIOBANKSPROVER/ FORSKNINGSPROVER	JA	PROVER SKA TAS INNAN START AV BEHANDLING, DÄREFTER VID 6 MÅN + 12 MÅN OCH 24 MÅN. OBS! EFTER 24 MÅN TAS INGA FLER PROVER!			NEJ
2	BLODSTATUS MED DIFF, KREA, TSH U-STICKA PROTEIN	JA	JA			NEJ
6	EDSS	JA	NEJ	JA		JA
7	SDMT	JA	NEJ	JA		JA
8	MRI	JA	NEJ		JA	JA
9	MSIS-29	JA	NEJ		JA	JA
10	EQ-5D	JA	NEJ		JA	JA
11	BIVERKNINGAR	NEJ	SKA MONITORERAS VID VARJE BESÖK			JA

- Kommunikation – när kommuniceras resultaten, mottagare och kanal:
Årsvisa analyser och sammanställningar kommuniceras till landstingen via ordinarie kanaler. Sammanställning och analys sker av Utvecklingsavdelningen vid Stockholms läns landsting, ingående i 4-länsgruppens åtaganden, efter att SMSreg ställt data till förfogande. Eventuell publikation/offentlighet av resultaten sker i samråd med Professor Tomas Olsson, Karolinska Institutet, för att inte inverka i det forskningsprogram som pågår i "IMSE-studierna".

7.4. Tidplan för uppföljning av introduktionen av Lemtrada

7.4.1. Nationellt:

Introduktionen följs upp i totalt fyra år med årliga avstämningar och rapporter till landstingen och NLT-gruppen (NT-rådet).

Resultaten sammanställs med data från SMSreg av Utvecklingsavdelningen, Stockholms läns landsting.

7.4.2. Regionalt/lokalt/Individuellt:

Provtagning arrangeras av respektive vårdgivare enligt schema i tabell 7.1. Uppföljning av att vårdgivarna följer schemat sker regionalt. Dock ännu ej klarlagt hur det kan ske.

8. Tidplan för nationellt ordnat införande

8.1. Tidpunkter för revision av protokollet baserat på uppföljning

Vid behov, d v s om man får signaler från landstingen om att något i protokollet inte fungerar.

8.2. Tidpunkt för start av införande

Vid NLT-rekommendation, preliminärt början av april 2014

Ett samarbetsprojekt mellan Sveriges landsting & Regioner

8.3. Slutpunkt för det ordnade införandet

När det finns uppföljningsresultat och dessa kommuniceras, uppskattningsvis 18-36 månader efter införande.

9. Kommunikationsplan

9.1. Mottagare och tidpunkt för införande/uppföljningsprotokoll Version 1.0

Landstingsrepresentanter i OtIS , erhöll en första version av Införande/uppföljningsprotokoll i v 50, 2013. Landstingsrepresentanter förväntades då kommunicera underlaget med lokal organisation/expertter och inhämta eventuella synpunkter som återfördes till linda.staaf@skane.se. NLT-gruppen, myndigheter och Genzyme fick också version 1.0 i v 50.

9.2. Mottagare, kanal och tidpunkt för kommunikation av det färdiga införande/uppföljningsprotokollet version 2.0

Landstingsrepresentanter i OtIS som i sin tur måste ha en egen organisation för att använda och implementera protokollet.

Till myndigheter och företag för kännedom: LV, TLV, SoS, SBU, NLT, Genzyme.

Preliminär leverans av version 2.0 i början av april 2014.

Publicering på SKL:s hemsida för ordnat införande,

http://www.skl.se/vi_arbetar_med/halsoochvard/lakemedel/ordnat-inforande-lakemedel

10. Sammanfattande tabell med ansvarsfördelning

Parameter att implementera och genomföra		Ansvarig aktör	
		Landsting	Nationellt (4-län)/LV/Företag/akademi
Introduktion	1. Sammanfattning och rekommendation	X	
	5.3.4 Förändringar i vårdorganisation	X	
	5.3.5 Utbildningsbehov	X	X Företag enl godkännandevillkor
	6.3 Upphandling	X	
	9 a & b kommunikationsplan	X	
Uppföljning	7 Registrering i MS-registret	X	
	7.1.a 7.3 7.4.1 utifrån MS-reg		X Årsvisa analyser och sammanställningar kommuniceras till landstingen via ordinarie kanaler. via Tomas Olsson och SLL:s utvecklingsavdelning
	7.1.b Labprover, effekt på individnivå 7.4.2	X	
	8 .c Slutpunkt på det ordnade införandet		X 4-län rapporterar årligen uppföljningsresultat till NLT-gruppen (NT-rådet) som beslutar när införandet kan anses övergå i klinisk praxis

11. Kort bakgrund och beskrivning av hur protokollet tagits fram

- Framtagande och kommunikation av ett gemensamt nationellt införande/uppföljningsprotokoll har ingått som en del i uppdraget NLS 6.1 Ordnat införande i samverkan (OtIS), som SKL ansvarar för.
- Under projektets gång skulle minst ett läkemedel utgöra pilot i ett införande/uppföljningsprotokoll.
- OtIS projektkansli gav uppdraget att utföra denna pilot till en arbetsgrupp bestående av fem-sex apotekare från 4-län (Region Skåne, Västra Götalandsregionen, Stockholms Läns Landsting och Landstinget i Östergötland) i november 2013.
- Alemtuzumab (Lemtrada) valdes som pilotläkemedel av OtIS styrgrupp.
- Uppdraget till 4-länsgruppen bestod kortfattat i att
 - utarbeta en mall för ett gemensamt införande/uppföljningsprotokoll
 - fylla i ett införande/uppföljningsprotokoll med avseende på Lemtrada
 - kommunicera protokollet med landstingen, berört företag, myndigheter och NLT-gruppen samt beakta inkomna synpunkter
 - utvärdera den upplevda nyttan med protokollet i landstingen
 - stå för uppföljning av protokollet
- Arbetsgruppen har inhämtat information om Lemtrada från myndigheter, kliniska experter och berört företag under november 2013 - mars 2014.
- Kliniska experter har anlåtats via 4-läns befintliga kunskapsorganisationer, samtliga har lämnat jävsdeklaration som arbetsgruppen bedömt som ok för uppdraget.
- I december 2013 kommunicerades version 1.0 av protokollet till landsting, myndigheter och företag som alla ombads komma med synpunkter på innehåll och struktur.
- I februari 2014 hölls ett möte med företag, myndigheter, klinisk expertis och NLT-gruppen för att förankra, diskutera och kvalitetssäkra protokollets innehåll.

Kontaktperson och koordinator för arbetet i 4-länsgruppen: Linda Staaf, Region Skåne linda.staaf@skane.se

Kontaktperson för OtIS, SKL: Sofie Alverlind, sofie.alverlind@skl.se; Jan Liliemark, jan.liliemark@skl.se

Kontaktperson NLT-gruppen: Anders Hallberg, anders.hallberg@liv.se