

Opsummering af Medicinrådets evidens- gennemgang vedrørende lægemidler til behandling af attackvis multipel sklerose

IKKE LÆNGERE
GÆLDENDE

Beh



Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner. Medicinrådet består af tre enheder, som i forbindelse med udarbejdelse af behandlingsvejledninger har følgende opgaver:

- *Rådet* indstiller udarbejdelse af og godkender behandlingsvejledninger.
- *Sekretariatet* er overordnet metodeansvarlig og betjener de forskellige fagudvalg og Rådet.
- *Fagudvalgene* består blandt andet af læger, farmakologer og patienter, som bidrager til vurderingen af sygdomsområdet.

Om behandlingsvejledninger

Behandlingsvejledningerne indeholder vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige at behandle patienter med inden for et sygdomsområde. Det vil almindeligvis inkludere en vurdering af:

- hvilke lægemidler der kan anses for at være ligestillede, dvs. lige gode til den relevante patientgruppe
- hvilke patienter der kan behandles med lægemidlerne
- hvilke kriterier der er for opstart af behandling
- hvilke kriterier der er for skift af behandling, herunder skift af lægemiddel hos patienter, der allerede er i behandling
- hvilke kriterier der er for stop af behandling.

Behandlingsvejledningerne danner dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for behandling af patienter på tværs af sygehuse og regioner. Behandlingsvejledningerne angiver kliniske rækkefølger af de inkluderede lægemidler på baggrund af en redegørelse for evidensen for klinisk effekt og sikkerhed.

Medicinrådets behandlingsvejledning inkluderer som udgangspunkt følgende dokumenter: protokol, evidensgennemgang, opsummering, omkostningsanalyse og lægemiddelrekommandation.

Medicinrådets opsummering (dette dokument) baseres på den senest opdaterede evidensgennemgang. Heri indgår den kliniske rækkefølge af lægemidlerne samt det kliniske sammenligningsgrundlag, der viser dosis og behandlingsperiode for de ligestillede lægemidler. Dette danner sammen med en eventuel *omkostningsanalyse* baggrund for Medicinrådets *lægemiddelrekommandation* til regionerne.

For yderligere information se *Metodehåndbog for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme terapiområde*. Du finder denne på Medicinrådets hjemmeside.



Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato 29. august 2024

Dokumentnummer 200282

Versionsnummer 1.0

IKKE LÆNGERE
GÆLDENDE

© Medicinrådet, 2024
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 29. august 2024



Om opsummeringen

Medicinrådet har udarbejdet en opsummering vedrørende lægemidler til behandling af attackvis multipel sklerose, som indeholder gennemgang af og baggrund for den kliniske rækkefølge af lægemidlerne, beskrivelse af de kliniske spørgsmål og øvrige forhold vedr. behandlingen.

Formålet er at undersøge, om der er klinisk betydende forskelle på lægemidlerne, eller om to eller flere af lægemidlerne kan ligestilles.

Opsummeringen er baseret på følgende dokumenter:

- Medicinrådets lægemiddelrekommandation og behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til attackvis multipel sklerose - version 2.2
- Tillæg til behandlingsvejledningen vedr. lægemidler til behandling af attackvis multipel sklerose - Direkte indplacering af ublituximab til attackvis multipel sklerose - version 1.0

Dokumenterne er tilgængelige via Medicinrådets hjemmeside: [Attakvis multipel sklerose - Behandlingsvejledning og lægemiddelrekommandation](#)

Væsentlige ændringer fra seneste behandlingsvejledning

Siden seneste version af behandlingsvejledningen er ublituximab indplaceret i anvend-kategorien hos nydiagnosticerede patienter med høj sygdomsaktivitet, som er JCV-negative eller JCV-positive (jf. klinisk spørgsmål 2) og i anvend-kategorien hos nydiagnosticerede patienter med sygdomsaktivitet under behandling, som er JCV-negative eller JCV-positive (jf. klinisk spørgsmål 3). Derudover er ocrelizumab s.c. blevet ligestillet med ocrelizumab i.v. og dermed indplaceret i anvend-kategorien i de tilfælde, hvor ocrelizumab i.v. er i anvend-kategorien.

Om attackvis multipel sklerose

Multiple sklerose (MS) er en kronisk inflammatorisk demyeliniserende sygdom, som rammer centralnervesystemet. Patienterne som rammes, er typisk i alderen 25-45 år med en gennemsnitsalder på diagnositidspunktet på omkring 37 år. 2/3 af dem, der rammes af sygdommen, er kvinder. Patofysiologien bag MS er karakteriseret ved inflammation, demyelinisering, reaktiv gliose og neuroaxonal skade. MS anses for at være en autoimmun sygdom, hvor den immunologiske komponent er den, der er bedst forstået lige nu, men senere års forskning har også kastet lys på den genetiske komponent samt eventuelle udefrakommende faktorer så som virus. Det er forståelsen af immuncellernes rolle i MS, som er tilgrundliggende for udviklingen af de lægemidler, som vi i dag bruger til at behandle MS med. Patienter med MS vil opleve symptomer på deres sygdom, afhængigt af hvor deres læsion befinder sig i centralnervesystemet. Patienternes livskvalitet kan være meget negativt påvirket af symptomerne på deres sygdom. De inkluderede lægemidler i evidensgennemgangen er glatirameracetat s.c. 20 mg dagligt, glatirameracetat s.c. 40 mg tre gange ugentligt, interferon beta-1a i.m., interferon beta-1a 22 s.c. interferon beta-1a 44 s.c., peg-interferon beta-1a s.c.,



interferon beta-1b 250 s.c., cladribin p.o., fingolimod p.o., natalizumab i.v. og s.c., ofatumumab s.c., ocrelizumab i.v. og s.c., ozanimod p.o. og ublituximab i.v.

Medicinrådets kliniske rækkefølge af lægemidler

Medicinrådet har inddelt lægemidlerne i følgende kategorier:

Anvend

Medicinrådet vurderer, at disse lægemidler/behandlingsregimer er klinisk ligestillede og dermed mulige førstevalgspræparater som standardbehandling til patientpopulationen i det kliniske spørgsmål.

Procentsatsen beskriver den andel af patientpopulationen i det kliniske spørgsmål, der som minimum bør starte behandling med det lægemiddel, der bliver førstevalg i lægemiddelrekommandationen.

Overvej

Medicinrådet vurderer, at disse lægemidler/behandlingsregimer *ikke* er at betragte som klinisk ligestillede med de lægemidler/behandlingsregimer, som er angivet under "anvend". Medicinrådet anbefaler derfor kun at anvende lægemidler/behandlingsregimer angivet under "overvej", hvis det ikke er muligt at anvende mindst ét af de ligestillede lægemidler under "anvend".

Anvend ikke rutinemæssigt

Medicinrådet vurderer, at disse lægemidler/behandlingsregimer angivet er forbundet med flere ulemper og færre positive effekter end lægemidlerne under "anvend" (og "overvej"). Derfor anbefaler Medicinrådet, at lægemidlerne angivet under "anvend ikke rutinemæssigt" kun anvendes i særlige tilfælde.

Anvend ikke

Medicinrådet vurderer, at disse lægemidler/behandlingsregimer er forbundet med væsentlige ulemper. Derfor anbefaler Medicinrådet, at lægemidlerne angivet under "anvend ikke" ikke anvendes.

Baggrund for den klinisk rækkefølge af lægemidler

Medicinrådets vurdering af lægemidler til behandling af attackvis multipel sklerose er baseret på en samlet vurdering af lægemidternes effekt og sikkerhed og andre overvejelser om valg mellem lægemidlerne.



Evidensgrundlaget

Behandlingsvejledningen inkluderer tre RCT-studier, der blev udvalgt til at indgå i de kliniske spørgsmål. Registerstudier har bidraget med evidens til både de kliniske spørgsmål, andre forhold og øvrige overvejelser. Resultaterne vedrørende lægemidlernes effekt og sikkerhed baseres på direkte sammenligninger, netværksmetaanalyse og kvalitative sammenligninger.

Evidensens kvalitet

I behandlingsvejledningen er GRADE ikke anvendt til at vurdere kvaliteten af evidensen, da der indgår både RCT og registerstudier, og da de endelige indplaceringer bygger på en helhedsvurdering af lægemidlerne, hvori der indgår klinisk erfaring og et kvalitativt element. *Risk of bias* blev vurderet for de tre RCT-studier. For to af studierne var der forbehold for studiernes overordnede risiko for bias, og for et studie var der overordnet lav risiko for bias.

Vægtning af effekt og sikkerhed mellem lægemidlerne

De effektmål, som har været afgørende for den kliniske rækkefølge af lægemidlerne, er "vedvarende sygdomsforværring bekræftet efter 3 måneder (CDP3)" og "bivirkninger", hvor vigtigheden af effektmålene er kritisk. De øvrige effektmål, som også har været inddraget i vurderingen af lægemidlerne, er "årlig attackrate", "kognitiv funktion", "MR" (magnetisk resonans scanning) og "livskvalitet".

Andre overvejelser

Patientpræferencer og fagudvalgets viden og erfaringer er inddraget i vurderingen af ligestillingen af de anbefalede lægemidler, herunder lægemidlernes bivirkningsprofil.

Fra kliniske spørgsmål til kliniske rækkefølger

Der er tre kliniske spørgsmål i behandlingsvejledningen:

Klinisk spørgsmål 1: Er der klinisk betydende forskelle på lægemidler til patienter med attackvis multipel sklerose, som ikke tidligere har fået sygdomsmodificerende behandling, og som har moderat sygdomsaktivitet?

Klinisk spørgsmål 2: Er der klinisk betydende forskelle på lægemidler til patienter med attackvis multipel sklerose, som ikke tidligere har fået sygdomsmodificerende behandling, og som har høj sygdomsaktivitet?

Klinisk spørgsmål 3: Er der klinisk betydende forskelle på lægemidler til patienter med attackvis multipel sklerose, som har sygdomsaktivitet på behandling?

Evidensgennemgangen gav anledning til at kombinere og inddele subpopulationerne, defineret i de kliniske spørgsmål, yderligere i forbindelse med de kliniske rækkefølger. Klinisk spørgsmål 1 er derfor underinddelt i tre populationer; nydiagnosticerede mænd og kvinder med moderat sygdomsaktivitet, der ikke har graviditetsønske og anvender antikonception; nydiagnosticerede kvinder med moderat sygdomsaktivitet, som har graviditetsønske inden for det næste år, men anvender antikonception og patienter, som har moderat sygdomsaktivitet og får injektionspræparater, eksempelvis pga. graviditetsønske her og nu eller graviditet.



Yderligere er klinisk spørgsmål 2 og 3 slået sammen og derefter inddelt med ny underinddeling, således at lægemidlerne bliver vurderet for de følgende fire populationer: Nydiagnosticerede patienter med høj sygdomsaktivitet, som er JCV-negative; nydiagnosticerede patienter med høj sygdomsaktivitet, som er JCV-positive; patienter med sygdomsaktivitet under behandling, som er JCV-negative og patienter med sygdomsaktivitet under behandling, som er JCV-positive.

I nedenstående beskrives den kliniske rækkefølge af lægemidlerne for hvert klinisk spørgsmål på baggrund af ovenstående.

Nydiagnosticerede kvinder med moderat sygdomsaktivitet, som ikke har graviditetsønske og anvender antikonception, og nydiagnosticerede mænd med moderat sygdomsaktivitet

Medicinerådet vurderer, at der for dimethyl fumarate, diroximel fumarate og teriflunomid ikke er dokumenteret klinisk betydende forskelle på deres effekt og sikkerhed, og de er derfor betragtet som ligestillede i kategorien "anvend", jf. Tabel 1.

Efterlevelseshesprocenten er sat til 80 %.

Tabel 1. Medicinerådets kliniske rækkefølge af lægemidler til nydiagnosticerede patienter med moderat sygdomsaktivitet. Tabellen gælder mænd og kvinder, som ikke har graviditetsønske og anvender antikonception[#]

Lægemiddel	
Anvend til 80 % af patienterne*	Dimethyl fumarate, 240 mg p.o. 2 gange dagligt Diroximel fumarate, 462 mg p.o. 2 gange dagligt Teriflunomid, 14 mg p.o. 1 gang dagligt
Overvej	
Anvend ikke rutinemæssigt	
Anvend ikke	

[#]I tabellerne for de kliniske rækkefølger er angivet vedligeholdelsesdosis, mens opstartsdoser kun fremgår af tabellerne med de kliniske sammenligningsgrundlag.

* Procentsatsen beskriver den andel af populationen, der som minimum bør begynde behandling med det lægemiddel, der bliver førstevalg i rekommandationen.



Nydiagnosticerede kvinder med moderat sygdomsaktivitet, som har graviditetsønske inden for det næste år, men anvender antikonception

Medicinrådet vurderer, at der for dimethyl fumarate og diroximel fumarate ikke er dokumenteret klinisk betydende forskelle på deres effekt og sikkerhed, og de er derfor betragtet som ligestillede i kategorien "anvend", jf. Tabel 2.

Efterlevelseshesprocenten er sat til 80 %.

Tabel 2. Medicinrådets kliniske rækkefølge af lægemidler til nydiagnosticerede kvinder med moderat sygdomsaktivitet, som har graviditetsønske inden for det næste år, men anvender antikonception[#]

Lægemiddel [#]	
Anvend til 80 % af patienterne*	Dimethyl fumarate, 240 mg p.o. 2 gange dagligt
	Diroximel fumarate, 462 mg p.o. 2 gange dagligt
Overvej	
Anvend ikke rutinemæssigt	
Anvend ikke	Teriflunomid

[#]I tabellerne for de kliniske rækkefølger er angivet vedligeholdelsesdosis, mens opstartsdoser kun fremgår af tabellerne med de kliniske sammenligningsgrundlag.

* Procentsatsen beskriver den andel af populationen, der som minimum bør begynde behandling med det lægemiddel, der bliver førstevalg i rekommandationen.

Nydiagnosticerede patienter, som har moderat sygdomsaktivitet og får injektionspræparater, eksempelvis pga. graviditetsønske her og nu eller graviditet

Medicinrådet vurderer, at der for glatirameracetat 20 mg, glatirameracetat 40 mg, interferon beta-1a 30 µg, interferon beta-1a 22 µg, interferon beta-1a 44 µg, peg-interferon beta-1a 125 µg ikke er dokumenteret klinisk betydende forskelle på deres effekt og sikkerhed, og de er derfor betragtet som ligestillede i kategorien "anvend", jf. Tabel 3.

Efterlevelseshesprocenten er sat til 80 %.



Tabel 3. Medicinrådets kliniske rækkefølge af lægemidler til nydiagnosticerede patienter, som har moderat sygdomsaktivitet og får injektionspræparater, eksempelvis pga. graviditetsønske her og nu eller graviditet[#]

Lægemiddel [#]	
Anvend til 80 % af patienterne*	glatirameracetat 20 s.c. mg x 1 dagligt eller glatirameracetat 40 mg s.c. x 3 ugentligt eller interferon beta-1a 30 µg i.m. x 1 ugentligt eller interferon beta-1a 22 µg s.c. x 3 ugentligt eller interferon beta-1a 44 µg s.c. x 3 ugentligt eller peg-interferon beta-1a 125 µg s.c. hver 2. uge
Overvej	interferon beta-1b 250 µg s.c. hver 2. dag
Anvend ikke rutinemæssigt	
Anvend ikke	

[#]I tabellerne for de kliniske rækkefølger er angivet vedligeholdelsesdosis, mens opstartsdoser kun fremgår af tabellerne med de kliniske sammenligningsgrundlag.

* Procentsatsen beskriver den andel af populationen, der som minimum bør begynde behandling med det lægemiddel, der bliver førstevalg i rekommandationen.

Nydiagnosticerede patienter med høj sygdomsaktivitet, som er JCV-negative

Medicinrådet vurderer, at der for natalizumab, ocrelizumab, ofatumumab og ublituximab ikke er dokumenteret klinisk betydende forskelle på deres effekt og sikkerhed, og de er derfor betragtet som ligestillede i kategorien "anvend", jf. Tabel 4.

Efterlevelseshesprocenten er sat til 80 %.



Tabel 4. Medicinrådets kliniske rækkefølge af lægemidler til nydiagnosticerede patienter med høj sygdomsaktivitet, som er JCV-negative[#]

Lægemiddel [#]	
Anvend til 80 % af patienterne*	Natalizumab 300 mg i.v. hver 4. uge [‡] Natalizumab 300 mg s.c. hver 4. uge Ocrelizumab 600 mg i.v. hver 6. måned Ocrelizumab 920 mg s.c. hver 6. måned Ofatumumab 20 mg s.c. månedligt Ublituximab 450 mg i.v. hver 24. uge
Overvej	Cladribin 1,75 mg/kg p.o. over to uger i år 1 og 2. Herefter ikke behov for cladribin i år 3 og 4
Anvend ikke rutinemæssigt	Fingolimod 0,5 mg p.o. x 1 dagligt Ozanimod 0,92 mg p.o. x 1 dagligt
Anvend ikke	

[#]I tabellerne for de kliniske rækkefølger er angivet vedligeholdelsesdosis, mens opstartsdoser kun fremgår af tabellerne med de kliniske sammenligningsgrundlag.

* Procentsatsen beskriver den andel af populationen, der som minimum bør begynde behandling med det lægemiddel, der bliver førstevalg i rekommandationen.

[‡] Overvejelser omkring doseringsinterval for natalizumab i.v. er beskrevet i det kliniske sammenligningsgrundlag i Medicinrådets evidensgennemgang.

Nydiagnosticerede patienter med høj sygdomsaktivitet, som er JCV-positive

Medicinrådet vurderer, at der for ocrelizumab, ofatumumab og ublituximab ikke er dokumenteret klinisk betydende forskelle på deres effekt og sikkerhed, og de er derfor betragtet som ligestillede i kategorien "anvend", jf. Tabel 5.

Efterlevelseshesprocenten er sat til 80 %.

Tabel 5. Medicinrådets kliniske rækkefølge af lægemidler til nydiagnosticerede patienter med høj sygdomsaktivitet, som er JCV-positive[#]

Lægemiddel [#]	
Anvend til 80 % af patienterne*	Ocrelizumab 600 mg i.v. hver 6. måned Ocrelizumab 920 mg s.c. hver 6. måned Ofatumumab 20 mg s.c. månedligt Ublituximab 450 mg i.v. hver 24. uge



Lægemiddel [#]	
Overvej	Cladribin 1,75 mg/kg p.o. over to uger i år 1 og 2. Herefter ikke behov for cladribin i år 3 og 4
Anvend ikke rutinemæssigt	Fingolimod 0,5 mg p.o. x 1 dagligt Ozanimod 0,92 mg p.o. x 1 dagligt
Anvend ikke	Natalizumab

[#]I tabellerne for de kliniske rækkefølger er angivet vedligeholdelsesdosis, mens opstartsdoser kun fremgår af tabellerne med de kliniske sammenligningsgrundlag.

* Procentsatsen beskriver den andel af populationen, der som minimum bør begynde behandling med det lægemiddel, der bliver førstevalg i rekommandationen.

Patienter med sygdomsaktivitet under behandling, som er JCV-negative

Medicinerådet vurderer, at der for natalizumab, ocrelizumab, ofatumumab og ublituximab ikke er dokumenteret klinisk betydende forskelle på deres effekt og sikkerhed, og de er derfor betragtet som ligestillede i kategorien "anvend", jf. Tabel 6.

Efterlevelseshesprocenten er sat til 80 %.

Tabel 6. Medicinerådets kliniske rækkefølge af lægemidler til patienter med sygdomsaktivitet under behandling, som er JCV-negative[#]

Lægemiddel [#]	
Anvend til 80 % af patienterne*	Natalizumab 300 mg i.v. hver 4. uge [¶] Natalizumab 300 mg s.c. hver 4. uge Ocrelizumab 600 mg i.v. hver 6. måned Ocrelizumab 920 mg s.c. hver 6 måned Ofatumumab 20 mg s.c. månedligt Ublituximab 450 mg i.v. hver 24. uge
Overvej	Cladribin 1,75 mg/kg p.o. over to uger i år 1 og 2 Herefter ikke behov for cladribin i år 3 og 4
Anvend ikke rutinemæssigt	Fingolimod 0,5 mg p.o. x 1 dagligt Ozanimod 0,92 mg p.o. x 1 dagligt
Anvend ikke	

[#]I tabellerne for de kliniske rækkefølger er angivet vedligeholdelsesdosis, mens opstartsdoser kun fremgår af tabellerne med de kliniske sammenligningsgrundlag.

* Procentsatsen beskriver den andel af populationen, der som minimum bør begynde behandling med det lægemiddel, der bliver førstevalg i rekommandationen.



⌘ Overvejelser omkring doseringsinterval for natalizumab i.v. er beskrevet i det kliniske sammenligningsgrundlag i Medicinrådets evidensgennemgang.

Patienter med sygdomsaktivitet under behandling, som er JCV-positive

Medicinrådet vurderer, at der for ocrelizumab, ofatumumab og ublituximab ikke er dokumenteret klinisk betydende forskelle på deres effekt og sikkerhed, og de er derfor betragtet som ligestillede i kategorien "anvend", jf. Tabel 7.

Efterlevelseshesprocenten er sat til 80 %.

Tabel 7. Medicinrådets kliniske rækkefølge af lægemidler til patienter med sygdomsaktivitet under behandling, som er JCV-positive[#]

Lægemiddel [#]	
Anvend til 80 % af patienterne*	Ocrelizumab 600 mg i.v. hver 6. måned Ocrelizumab 920 mg s.c. hver 6 måned Ofatumumab 20 mg s.c. månedligt Ublituximab 450 mg i.v. hver 24. uge
Overvej	Cladribin 1,75 mg/kg p.o. over to uger i år 1 og 2 Herefter ikke behov for cladribin i år 3 og 4
Anvend ikke rutinemæssigt	Fingolimod 0,5 mg p.o. x 1 dagligt Ozanimod 0,92 mg p.o. x 1 dagligt
Anvend ikke	Natalizumab

[#]I tabellerne for de kliniske rækkefølger er angivet vedligeholdelsesdosis, mens opstartsdoser kun fremgår af tabellerne med de kliniske sammenligningsgrundlag.

* Procentsatsen beskriver den andel af populationen, der som minimum bør begynde behandling med det lægemiddel, der bliver førstevalg i rekommandationen.

Øvrige forhold vedrørende behandlingen

Kriterier for opstart

Diagnosen attakvis MS stilles på baggrund af McDonald-kriterierne fra 2017. Patienter, der har haft nylig attak eller sygdomsaktivitet på MR-scanning, tilbydes behandling. Såfremt patienterne ikke lever op til definitionen på høj sygdomsaktivitet, betragtes de som havende moderat sygdomsaktivitet.



Kriterier for høj sygdomsaktivitet (ubehandlede patienter) er, hvis ét af nedenstående er opfyldt:

- 2 eller flere angreb seneste år
- 1 angreb seneste år OG residual EDSS på mindst 3,0
- 1 angreb seneste år OG 9 eller flere læsioner (både cerebrum og medulla) OG en eller flere kontrastopladende læsioner eller 1 ELLER flere nye/forstørrede læsioner.

Desuden kan debut med medullær- eller hjernestamme-læsion eller multifokal debut støtte beslutning om tidlig, højeffektiv behandling.

Kriterier for sygdomsaktivitet under behandling, som bør føre til eskalation, hvis ét af nedenstående er opfyldt:

- 1 eller flere angreb seneste år
- 2 eller flere nye /forstørrede læsioner seneste år
- 1 eller flere kontrastopladende læsioner seneste år.

Monitorering af behandling

Der foretages klinisk kontrol og EDSS-score efter 3-6 måneder, efter 12 måneder og herefter mindst én gang årligt. Ved hvert planlagt fremmøde skal der foretages indrapportering til Sclerosebehandlingsregistret.

Re-baseline MR-scanning udføres 3-(6) måneder efter den første behandling. Der MR-skannes igen efter 12 måneder og herefter årligt.

Der skelnes ikke mellem behandling af patienter med moderat og høj sygdomsaktivitet, hvad angår monitorering. Dog skal den meget lille gruppe af JCV-positive patienter, som behandles med natalizumab, følges med hyppigere scanninger (hver 3.-6. måned).

Nogle patienter, som behandles med interferon-beta eller natalizumab, udvikler neutraliserende antistoffer (NAbs) mod lægemidlet, hvilket kan mindske behandlingseffekten. NAb skal ved behandling med natalizumab obligatorisk måles efter 3-, 6- og 12-måneders behandling. Ved positiv test gentages målingen efter 6-8 uger. Ved persisterende NAb-positiv status skiftes til et andet lægemiddel.

Skift mellem præparater

Behandlingen bør ændres/intensiveres:

- Hvis der er utilfredsstillende behandlingseffekt (se kriterier for høj sygdomsaktivitet).
- Hvis der er intolerable bivirkninger.

For natalizumab gælder specielt:

- Hvis der er udviklet persisterende NAb mod natalizumab.
- Hvis patienten under behandling udvikler JCV-antistoffer.



Kriterier for seponering

Behandlingsophør kan overvejes ved en række tilstande:

- Hvis der er intolerable bivirkninger, og skift til anden behandling ikke er mulig.
- Hvis patienten udviser svigtende samarbejde med manglende fremmøde til kontrol og blodprøvetagning.
- Hvis der er langvarige og gentagne svigt i selvadministrationen.

Ved seponering af behandling er det nødvendigt at være opmærksom på, om det drejer sig om et lægemiddel, hvor rebound-fænomener kan forekomme.

Medicinrådets kliniske sammenligningsgrundlag

I de kliniske sammenligningsgrundlag har Medicinrådet beskrevet lægemidlerne med dosis og antal doseringer over den relevante tidsperiode for hver population. Det kliniske sammenligningsgrundlag skal anvendes i en eventuel omkostningsanalyse samt i forbindelse med Amgros' udbud.

Perioden for sammenligningen er fastlagt til 4-års (209 uger) behandling.

Tabel 8. Klinisk sammenligningsgrundlag for lægemidler til behandling af attakvis multipel sklerose hos nydiagnosticerede patienter med/uden graviditetsønske og moderat sygdomsaktivitet. Sammenligningsperioden er 48 måneder (209 uger)

Lægemiddel (administration)	Sammenligningsdosis	Sammenlignings- periode	Mængde*
Dimethyl fumarate (p.o.)	120 mg to gange dagligt i 7 dage, herefter 240 mg to gange dagligt	4 år	700.560 mg
Teriflunomid (p.o.)	14 mg én gang dagligt	4 år	20.482 mg
Diroximel fumarate (p.o.)	231 mg to gange dagligt i 7 dage, herefter 462 mg to gange dagligt	4 år	1.348.578 mg

*Mængde inkluderer både opstarts- og vedligeholdelsesdosis.



Tabel 9. Klinisk sammenligningsgrundlag for lægemidler til behandling af attackvis multipel sklerose hos patienter, som har moderat sygdomsaktivitet og får injektionspræparater. Sammenligningsperioden er 48 måneder (209 uger)

Lægemiddel (administration)	Sammenligningsdosis	Sammenlignings- periode	Mængde*
Glatirameracetat (s.c.)	20 mg én gang dagligt	4 år	29.260 mg
Glatirameracetat (s.c.)	40 mg tre gange ugentligt	4 år	25.080 mg
Interferon beta- 1a (i.m.)	30 µg én gang ugentligt	4 år	6.270 µg
Interferon beta- 1a (s.c.)	8,8 µg tre gange ugentligt i to uger, herefter 22 µg tre gange ugentligt	4 år	13.715 µg
Interferon beta- 1a (s.c.)	8,8 µg tre gange ugentligt i to uger, herefter 22 µg tre gange ugentligt i to uger, hvorefter dosis øges til 44 µg tre gange ugentligt	4 år	27.245 µg
Peg-interferon beta-1a (s.c.)	63 µg ved dag 0, 94 µg ved dag 14 og 125 µg på dag 28, herefter 125 µg hver anden uge	4 år	13.032 µg
Interferon beta- 1b 250 µg (s.c.)	250 µg hver anden dag**	4 år	181.875 µg

*Mængde inkluderer både opstarts- og vedligeholdelsesdosis, **Patienten opstartes i 62,5 µg på dag 1, 3, 5 efterfulgt af 125 µg på dag 7, 9, 11 og 187,5 µg på dag 13, 15, 17. Herefter øges dosis til 250 µg på dag 19, 21, 23 og efterfølgende administreres 250 µg hver anden dag.



Tabel 10. Klinisk sammenligningsgrundlag for lægemidler til behandling af attackvis multipel sklerose hos nydiagnosticerede patienter med høj sygdomsaktivitet eller patienter med sygdomsaktivitet under behandling, som er JCV-negative eller JCV-positive.
Sammenligningsperioden er 48 måneder (209 uger)

Lægemiddel (administration)	Sammenligningsdosis	Sammenlignings- periode	Mængde*
Ocrelizumab (i.v.)	Indledningsvis 300 mg på dag 1 og 15, herefter 600 mg seks måneder efter dag 1 og hver sjette måned herfra	4 år	4.800 mg
Ocrelizumab (s.c.)	920 mg hver sjette måned	4 år	7.360 mg
Ofatumumab (s.c.)	Indledningsvis 20 mg i uge 0, 1, 2, 4, herefter én gang om måneden	4 år	1.018 mg
Natalizumab (i.v.)	300 mg hver fjerde uge	4 år	15.675 mg
Natalizumab (i.v.)	300 mg hver sjette uge**	4 år	10.450 mg
Natalizumab (s.c.)	300 mg hver fjerde uge	4 år	15.675 mg
Cladribin (p.o.)	1,75 mg/kg over to uger (5 dage i uge 1 og uge 5) i 1. og 2. år. Herefter ikke behov for cladribin i år 3 og 4	4 år	280 mg***
Fingolimod (p.o.)	0,5 mg én gang dagligt	4 år	732 mg
Ozanimod (p.o.)	0,92 mg én gang dagligt (indledningsvis 0,23 mg på dag 1-4 og 0,46 mg på dag 5-7)	4 år	1.342 mg
Ublituximab	150 mg ved uge 0, 450 mg ved uge 2 og 450 mg ved uge 24. Herefter 450 mg hver 24. uge	4 år	4.519 mg

*Mængde inkluderer både opstarts- og vedligeholdelsesdosis. ** Dosering hver 6. uge er ikke en del af EMA-indikationen, og doseringsfrekvensen vil derfor ikke indgå i lægemiddelrekommandationen. Dosering hver 6. uge er dog undersøgt i kliniske studier og gennemgået i produktresuméet (afsnit 5.1). ***Beregnet ud fra en gennemsnitlig patientvægt på 80 kg.



Omkostningsanalyse og lægemiddelrekommandation

Det kliniske sammenligningsgrundlag og omkostningsanalysen danner tilsammen grundlaget for lægemiddelrekommandationen, hvor de ligestillede lægemidler rangeres efter totalomkostninger.

IKKE LÆNGERE
GÆLDENDE



Versionslog

Versionslog		
Version	Dato	Ændring
1.0	29. august 2024	Godkendt af Medicinrådet.

IKKE LÆNGERE
GÆLDENDE

IKKE LÆNGERE
GÆLDENDE

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 21-23, 3. sal
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk