

Medicinrådets
lægemiddelrekommandation
og behandlingsvejledning
vedrørende lægemidler til
atakvis multipel sklerose

Rek



Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

Medicinrådet udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger. Behandlingsvejledningerne indeholder vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige at behandle patienter med inden for et terapiområde. De danner dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for behandling af patienter på tværs af sygehuse og regioner. Medicinrådet angiver kliniske rækkefølger af de inkluderede lægemidler på baggrund af en redegørelse for evidensen for klinisk effekt og sikkerhed.

Om Medicinrådets lægemiddelrekommandation

Lægemiddelrekommandationen er Medicinrådets prioriterede liste for brugen af lægemidler, når både de kliniske og økonomiske aspekter er sammenvæjet. Medicinrådets lægemiddelrekommandation er udgivet sammen med Medicinrådets behandlingsvejledning.

Se *Metodehåndbog for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme terapiområde* for yderligere information. Du finder denne på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder.

Fremkommer der nye og væsentlige oplysninger af betydning for behandlingsvejledningens indhold, kan Medicinrådet tage den op til fornyet behandling. Det samme gælder, hvis der er begået væsentlige fejl i forbindelse med sagsbehandlingen.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato 23. juni 2021

Ikrafttrædelsesdato 1. oktober 2021

Dokumentnummer 121576

Versionsnummer 1.4

© Medicinrådet, 2021
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 10. august 2021



Medicinrådets lægemiddelrekommandation vedrørende lægemidler til attackvis multipel sklerose

Formål

Medicinrådets lægemiddelrekommandation angiver på baggrund af Medicinrådets behandlingsvejledning for attackvis multipel sklerose, hvilke specifikke lægemidler det er mest hensigtsmæssigt at anvende. Klinisk ligestillede lægemidler er prioriteret ud fra deres totalomkostninger.

Opdeling af populationer

Første linje omfatter patienter med gennemsnitlig sygdomsaktivitet. Anden linje omfatter patienter med høj sygdomsaktivitet, som ikke tidligere har været behandlet, og patienter, som har sygdomsaktivitet på førstelinjebehandling.

Behandling op til og under graviditet eller amning forudsætter en konkret vurdering af, at fordelene af behandling frem til konception er større end ulemperne. For førstelinjebehandling er populationerne delt op efter graviditetsønske. For andenlinjebehandlinger gælder anbefalingerne også for kvinder med graviditetsønske under iagttagelse af konkrete fordele og ulemper.

Første linje – mænd og kvinder, som anvender antikonception og ikke har graviditetsønske

Medicinrådet har vurderet, at dimethylfumarat og teriflunomid er klinisk ligeværdige og kan ligestilles som 1. valg til patienter med attackvis multipel sklerose, som anvender antikonception og ikke har graviditetsønske, og som opfylder kriterierne for opstart (se behandlingsvejledning). De øvrige lægemidler er ikke klinisk ligestillede med ovenstående, og 3. til 8. valg blev i behandlingsvejledningen givet kategorien "overvej", mens 9. valget blev givet kategorien "anvend ikke rutinemæssigt". Lægemidler, der blev kategoriseret som "anvend ikke", fremgår ikke af lægemiddelrekommandationen.



Table 1. Mænd og kvinder, som anvender antikonception og ikke har graviditetsønske

Prioriteret anvendelse	Præparatnavn (lægemiddelnavn), evt. styrke	Dosering og dispenseringsform
Anvend som 1. valg til 95 % af patienterne*	Aubagio (teriflunomid)	14 mg p.o. x 1 dgl.
2. valg	Tecfidera (dimethylfumarat)	240 mg p.o. x 2 dgl.
3. valg	Copaxone (glatirameracetat 40 mg)	40 mg s.c. x 3 ugtl.
4. valg	Copaxone (glatirameracetat 20 mg)	20 mg s.c. x 1 dgl.
5. valg	Rebif (interferon beta-1a 22 µg)	22 µg s.c. x 3 ugtl.
6. valg	Avonex (interferon beta-1a)	30 µg i.m. x 1 ugtl. (pen)
7. valg	Rebif (Abacus) (interferon beta-1a 44 µg)	44 µg s.c. x 3 ugtl. (sprøjte)
8. valg	Plegidry (peg-interferon beta-1a)	125 µg s.c. hver 2. uge
9. valg	Extavia (Paranova) (interferon beta-1b)	250 µg s.c. hver 2. dag

*Procentsatsen beskriver den andel af populationen, der som minimum bør begynde behandling med det pågældende lægemiddel.

Første linje – kvinder, som anvender antikonception og har graviditetsønske inden for ca. et år

Medicinerådet har vurderet, at dimethylfumarat er 1. valg til patienter med attackvis multipel sklerose, som anvender antikonception og har graviditetsønske inden for ca. et år, og som opfylder kriterierne for opstart (se behandlingsvejledning). De øvrige lægemidler er ikke klinisk ligestillet med ovenstående, og 2. til 8. valg blev i behandlingsvejledningen givet kategorien "overvej", mens 9. valget blev givet kategorien "anvend ikke rutinemæssigt". Lægemidler, der blev kategoriseret som "anvend ikke", fremgår ikke af lægemiddelrekommandationen.



Table 2. Women, who use contraception and have a desire for pregnancy within ca. one year

Prioriteret anvendelse	Præparatnavn (lægemiddelnavn), evt. styrke	Dosering og dispenseringsform
Anvend som 1. valg til 95 % af patienterne*	Tecfidera (dimethylfumarat)	240 mg p.o. x 2 dgl.
2. valg	Copaxone (glatirameracetat 40 mg)	40 mg s.c. x 3 ugtl.
3. valg	Copaxone (glatirameracetat 20 mg)	20 mg s.c. x 1 dgl.
4. valg	Aubagio (teriflunomid)	14 mg p.o. x 1 dgl.
5. valg	Rebif (interferon beta-1a 22 µg)	22 µg s.c. x 3 ugtl.
6. valg	Avonex (interferon beta-1a)	30 µg i.m. x 1 ugtl. (pen)
7. valg	Rebif (Abacus) (interferon beta-1a 44 µg)	44 µg s.c. x 3 ugtl. (sprøjte)
8. valg	Plegidry (peg-interferon beta-1a)	125 µg s.c. hver 2. uge
9. valg	Extavia (Paranova) (interferon beta-1b)	250 µg s.c. hver 2. dag

*Procentsatsen beskriver den andel af populationen, der som minimum bør begynde behandling med det pågældende lægemiddel.

First line – women, who do not use contraception and have a desire for pregnancy now
The Medical Board has evaluated, that glatirameracetat (all evaluated dosages) and interferon beta-1a (all evaluated dosages) are clinically equivalent and can be considered as 1. choice for patients with attack-related multiple sclerosis, who do not use contraception and have a desire for pregnancy now, and who meet the criteria for start (see treatment guidelines). The other drugs are not clinically equivalent to the above, and 7. choice was given the category "consider", while 8. choice was given the category "do not use routinely". Drugs, which were categorized as "do not use", do not go into the drug recommendation.

Table 3. Women, who do not use contraception and have a desire for pregnancy now

Prioriteret anvendelse	Præparatnavn (lægemiddelnavn), evt. styrke	Dosering og dispenseringsform
Anvend som 1. valg til 50 - 95 % af patienterne*	Copaxone (glatirameracetat 40 mg)	40 mg s.c. x 3 ugtl.



Prioriteret anvendelse	Præparatnavn (lægemiddelnavn), evt. styrke	Dosering og dispenseringsform
2. valg	Copaxone (glatirameracetat 20 mg)	20 mg s.c. x 1 dgl.
3. valg	Rebif (interferon beta-1 22 µg)	22 µg s.c. x 3 ugtl.
4. valg	Avonex (interferon beta-1a)	30 µg i.m. x 1 ugtl. (pen)
5. valg	Rebif (Abacus) (interferon beta-1a 44 µg)	44 µg s.c. x 3 ugtl. (sprøjte)
6. valg	Plegidry (peg-interferon beta-1a)	125 µg s.c. hver 2. uge
7. valg	Extavia (Paranova) (interferon beta-1b)	250 µg s.c. hver 2. dag
8. valg	Tecfidera (dimethylfumarat)	240 mg p.o. x 2 dgl.

*Procentsatsen beskriver den andel af populationen, der som minimum bør begynde behandling med det pågældende lægemiddel.

Anden linje – patienter, som er JCV-negative

Medicinerådet har vurderet, at natalizumab er 1. valg til JCV-negative patienter med attakvis multipel sklerose i anden linje, og som opfylder kriterierne for opstart (se behandlingsvejledning). De øvrige lægemidler er ikke klinisk ligestillet med ovenstående, og fingolimod og ocrelizumab blev i behandlingsvejledningen givet kategorien "overvej", mens cladribin blev givet kategorien "anvend ikke rutinemæssigt". Lægemidler, der blev kategoriseret som "anvend ikke", fremgår ikke af lægemiddelrekommandationen.

Table 4. Patienter, som er JCV-negative

Prioriteret anvendelse	Præparatnavn (lægemiddelnavn), evt. styrke	Dosering og dispenseringsform
Anvend som 1. valg til 80 % af patienterne*	Tysabri (natalizumab)	300 mg i.v. hver 4. uge
2. valg	Ocrevus (ocrelizumab)	600 mg i.v. hver 6. måned
3. valg	Gilenya (fingolimod)	0,5 mg p.o x 1 dgl.
4. valg	Mavenclad (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.

*Procentsatsen beskriver den andel af populationen, der som minimum bør begynde behandling med det pågældende lægemiddel.



Anden linje – patienter, som er JCV-positive

Medicinerådet har vurderet, at fingolimod og ocrelizumab (blev kategoriseret som ”overvej”) er ligeværdige og kan ligestilles som mulige 1. valg til JCV-positive patienter med attackvis multipel sklerose i anden linje, og som opfylder kriterierne for opstart (se behandlingsvejledning). Cladribin er ikke klinisk ligestillet med ovenstående og blev i behandlingsvejledningen givet kategorien ”anvend ikke rutinemæssigt”. Lægemidler, der blev kategoriseret som ”anvend ikke”, fremgår ikke af lægemiddelrekommandationen.

Table 5. Patienter, som er JCV-positive

Prioriteret anvendelse	Præparatnavn (lægemiddelnavn), evt. styrke	Dosering og dispenseringsform
Anvend som 1. valg til 80 % af patienterne*	Ocrevus (ocrelizumab)	600 mg i.v. hver 6. måned
2. valg	Gilenya (fingolimod)	0,5 mg p.o. x 1 dgl.
3. valg	Mavenclad (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.

*Procentsatsen beskriver den andel af populationen, der som minimum bør begynde behandling med det pågældende lægemiddel.



Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til attackvis multipel sklerose

Formål

Medicinrådet udarbejder behandlingsvejledninger for terapiområder til regionerne, som skal danne grundlag for ensartet lægemiddelbehandling af høj kvalitet for patienterne på tværs af sygehuse og regioner. Medicinrådet ønskede med denne behandlingsvejledning bl.a. at:

- undersøge, om anbefalinger fra Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS) Baggrundsnotat fra 2016 vedrørende førstelinjebehandling kan videreføres.
- vurdere, om de markedsførte versioner af førstelinjepræparatet glatirameracetat er ækvivalente.
- gennemgå evidensen vedrørende andenlinjepræparaterne systematisk og sammenholde den med en klinisk vurdering.
- vurdere, om der er klinisk betydende forskelle på andenlinjepræparaterne, eller om to eller flere kan ligestilles. Herunder foretage en indplacering af cladribin og ocrelizumab.
- vurdere lægemidlerne til andenlinjebehandling på en to-årig og en længere tidshorizont. I dokumentet "Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til attackvis multipel sklerose" er evidensen for de væsentligste effekter gennemgået systematisk og sammenholdt med en klinisk vurdering. Dokumentet findes på Medicinrådets hjemmeside.

På baggrund af behandlingsvejledningen udarbejder Medicinrådet efterfølgende en lægemiddelrekommandation til regionerne, hvor eventuelle klinisk ligestillede lægemidler er prioriteret ud fra deres totalomkostninger.



Medicinrådets anbefaling vedrørende lægemidler til behandling af attakvis multipel sklerose

Medicinrådet vurderer, at der for lægemidler angivet under "anvend" ikke er klinisk betydende forskelle. De angivne lægemidler kan derfor betragtes som ligestillede og er dermed mulige førstevalgspræparater til behandling af patienter i den relevante population. Medicinrådet vurderer derimod, at lægemidler angivet under "overvej" ikke kan betragtes som klinisk ligestillede med lægemidler angivet under "anvend".

Medicinrådet finder, at der er klinisk betydende forskelle mellem lægemidlerne i de to kategorier. Medicinrådet vurderer, at der for lægemidler angivet under "overvej" heller ikke er klinisk betydende forskelle. De angivne lægemidler kan derfor også betragtes som ligestillede. For behandling af alle kvinder med graviditetsønske er det en forudsætning, at fordelene af behandlingen frem til konception er større end ulemperne.

Første linje

Første linje omfatter patienter med gennemsnitlig sygdomsaktivitet. Skift mellem lægemidler inden for gruppen af førstelinjepræparater kan ske på grund af eksempelvis betydende bivirkninger eller ændringer i graviditetsønske.

Table 1. Mænd og kvinder, som anvender antikonception og ikke har graviditetsønske

Prioriteret anvendelse	Lægemiddel inklusive administration og dosis
Anvend som førstevalg til minimum 95 % af populationen	dimethylfumarat 240 mg p.o. x 2 dgl. eller teriflunomid 14 mg p.o. x 1 dgl.
Overvej	glatirameracetat 20 s.c. mg x 1 dgl. eller glatirameracetat 40 mg s.c. x 3 ugtl. eller interferon beta-1a 30 µg i.m. x 1 ugtl. eller interferon beta-1a 22 µg s.c. x 3 ugtl. eller interferon beta-1a 44 µg s.c. x 3 ugtl. eller peg-interferon beta-1a 125 µg s.c. hver 2. uge
Anvend ikke rutinemæssigt	interferon beta-1b 250 µg s.c. hver 2. dag

*Procentsatsen beskriver den andel af populationen, der som minimum bør begynde behandling med det pågældende lægemiddel.

**Table 2. Women, who use contraception and have a desire for pregnancy within approximately one year**

Prioriteret anvendelse	Lægemiddel inklusive administration og dosis
Anvend som førstevalg til minimum 95 % af populationen	dimethylfumarat 240 mg p.o. x 2 dgl.
Overvej	teriflunomid 14 mg p.o. x 1 dgl. eller glatirameracetat 20 s.c. mg x 1 dgl. eller glatirameracetat 40 mg s.c. x 3 ugtl. eller interferon beta-1a 30 µg i.m. x 1 ugtl. eller interferon beta-1a 22 µg s.c. x 3 ugtl. eller interferon beta-1a 44 µg s.c. x 3 ugtl. eller peg-interferon beta-1a 125 µg s.c. hver 2. uge
Anvend ikke rutinemæssigt	interferon beta-1b 250 µg s.c. hver 2. dag

*Procentsatsen beskriver den andel af populationen, der som minimum bør begynde behandling med det pågældende lægemiddel.

Table 3. Women, who do not use contraception and have a desire for pregnancy now

Prioriteret anvendelse	Lægemiddel inklusive administration og dosis
Anvend som førstevalg til 50-95 % af populationen	glatirameracetat 20 s.c. mg x 1 dgl. eller glatirameracetat 40 mg s.c. x 3 ugtl. eller interferon beta-1a 30 µg i.m. x 1 ugtl. eller interferon beta-1a 22 µg s.c. x 3 ugtl. eller interferon beta-1a 44 µg s.c. x 3 ugtl. 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	dimethylfumarat 240 mg p.o. x 2 dgl.
Anvend ikke	teriflunomid 14 mg p.o. x 1 dgl.

*Procentsatsen beskriver den andel af populationen, der som minimum bør begynde behandling med det pågældende lægemiddel.



Anden linje

Anden linje omfatter patienter med høj sygdomsaktivitet, som ikke tidligere har været behandlet, og patienter, som har sygdomsaktivitet på førstelinjebehandling.

Tabel 4. Patienter, som er JCV-negative

Prioriteret anvendelse	Lægemiddel inklusive administration og dosis
Anvend til 80 % af populationen	natalizumab 300 mg i.v. hver 4. uge
Overvej	fingolimod 0,5 mg p.o. x 1 dgl. eller ocrelizumab 600 mg i.v. hver 6. måned
Anvend ikke rutinemæssigt	cladribin p.o. 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	alemtuzumab 12 mg/dag i.v. i 5 dage i måned 0 og i 3 dage i måned 12

*Procentsatsen beskriver den andel af populationen, der som minimum bør begynde behandling med det pågældende lægemiddel.

Tabel 5. Patienter, som er JCV-positive

Prioriteret anvendelse	Lægemiddel inklusive administration og dosis
Anvend	
Overvej	fingolimod 0,5 mg p.o. x 1 dgl. eller ocrelizumab 600 mg i.v. hver 6. måned
Anvend ikke rutinemæssigt	cladribin p.o. 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	alemtuzumab 12 mg/dag i.v. i 5 dage i måned 0 og i 3 dage i måned 12 eller natalizumab 300 mg i.v. hver 4. uge

*Procentsatsen beskriver den andel af populationen, der som minimum bør begynde behandling med det pågældende lægemiddel.



Øvrige forhold

Kriterier for igangsætning af behandling

Diagnosen attakvis multipel sklerose stilles på baggrund af McDonald-kriterierne fra 2017. Patienter, der har haft nyligt attack eller sygdomsaktivitet på magnetisk resonans (MR) scanning, tilbydes behandling. Graviditet og amning-forholdsreglerne ved behandling med sygdomsmodificerende lægemidler er forskellige, afhængigt af lægemidlets reproduktionstoksicitet. For detaljer omkring de enkelte lægemidler henviser fagudvalget til Den Nationale Behandlingsvejledning fra Dansk Neurologisk Selskab (<http://neuro.dk/wordpress/kliniskeretningslinjer/nnbv7/>).

Behandling op til og under graviditet eller amning forudsætter en konkret vurdering af, at fordelene af behandling frem til konception er større end ulemperne. For førstelinjebehandling er populationerne delt op efter graviditetsønske. For andenlinjebehandlinger gælder anbefalingerne også for kvinder med graviditetsønske under iagttagelse af konkrete fordele og ulemper.

Monitorering af effekt og bivirkninger

Der skal ved start eller skift af behandlingen – efter tre og seks måneder og derefter hver 6. måned – foretages fuld neurologisk undersøgelse med Expanded Disability Status Scale (EDSS)-scoring. Efter to års behandling hos patienter, som har haft et ukompliceret forløb, kan man overgå til kontrol hver 12. måned ved førstelinjebehandling og hver 6. måned ved andenlinjebehandling. Ved hvert planlagt fremmøde skal der foretages indrapportering til Sclerosebehandlingsregisteret. Fagudvalget anbefaler MR-scanning som standard 1 gang om året for patienter i både første- og andenlinjebehandling. Nogle patienter, som behandles med interferon beta eller natalizumab, udvikler antistoffer mod lægemidlet, hvilket kan mindske behandlingseffekten. Disse neutraliserende antistoffer (Nabs) skal ved behandling med interferon beta obligatorisk måles efter 12, 18 og 24 måneders behandling. Målinger bør gentages udover 24 mdr., hvis NAb-testen var positiv ved 24 mdr., og patienten har fortsat behandlingen. Har patienter to positive NAb-målinger i træk, bør der skiftes til et andet lægemiddel. NAbs 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.

Kriterier for skift af behandling

Behandlingen bør ændres/intensiveres:

- Hvis der er utilfredsstillende behandlingseffekt.
- Hvis der er intolerable bivirkninger.

For interferon beta gælder specielt:

- Hvis patienten har udviklet NAbs mod interferon ved to på hinanden følgende målinger med 3-6 måneders interval.



For natalizumab gælder specielt:

- Hvis der er udviklet persisterende NAbs mod natalizumab.
- Hvis patienten under behandling udvikler antistoffer mod JCV. Behandling bør derudover ikke skiftes hos patienter, som er i behandling med et veltolereret og velfungerende lægemiddel.

Kriterier for seponering af behandling

Behandlingsophør kan overvejes ved en række øvrige tilstande:

- Hvis der er intolerbare 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.
- Sædvanligvis bør behandling med interferon beta ophøre, hvis patienten er progredieret til EDSS 7,5 eller mere.



Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Se Medicinrådets baggrund for behandlingsvejledning for attakvis multipel sklerose.



Versionslog

Versionslog		
Version	Dato	Ændring
1.4	9. august 2021	En fejl i procentsatserne i rekommandationens tabeller er rettet, så der er overensstemmelse mellem rekommandation og behandlingsvejledning angående procentsatser. Der er ikke ændringer i rækkefølgen af lægemidler.
1.3	23. juni 2021	Opdateret på baggrund af ny omkostningsanalyse og nyt udbud. Førstevalget for førstelinjebehandling af mænd og kvinder uden graviditetsønske, som anvender antikonception, er ændret til Aubagio (teriflunomid), der er enkelte ændringer i rækkefølgen af lægemidler til førstelinjebehandling af kvinder med graviditetsønske, mens hele anden linje er uændret.
1.2	17. december 2019	EMA-indikation for alemtuzumab er opdateret. Der er ikke ændringer i rækkefølgen af lægemidler.
1.1	6. november 2019	Lægemiddelrekommandation for "kvinder, som anvender antikonception og har graviditetsønske inden for ca. et år" (tabel 2) ændret som følge af fejl i det udvidede sammenligningsgrundlag. Interferon beta-1a og teriflunomid bytter plads i rækkefølgen. Desuden er den nyeste version af behandlingsvejledningen (version 1.1) vedlagt som bilag.
1.0	25. september 2019	Godkendt af Medicinrådet.

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. th
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk