

Lægemiddelrekommandation for sygdoms-modificerende behandling af attackvis multipel sklerose

Medicinrådet har anbefalet ocrelizumab (Ocrevus) som mulig standardbehandling af attackvis multipel sklerose (bilag 1). Medicinrådets fagudvalg vedrørende multipel sklerose har vurderet ocrelizumabs relation til RADS' baggrundsnotat vedr. sygdoms-modificerende behandling af multipel sklerose fra december 2016 <http://www.rads.dk/media/4239/bgn-ms-4-266306.pdf>. Fagudvalget har vurderet, at ocrelizumab er ligestillet med natalizumab og fingolimod, og bør foretrækkes frem for alemtuzumab (bilag 1).

Medicinrådet har også anbefalet cladribin (Mavenclad) som mulig standardbehandling af attackvis multipel sklerose. I dette tilfælde har fagudvalget vurderet, at den præcise indplacering først kan finde sted i forbindelse med en revurdering af terapiområdet (bilag 2).

Herefter er der afholdt et nyt udbud for lægemidlerne til behandling af multipel sklerose.

Medicinrådet har derudover ikke taget stilling til det kliniske grundlag udarbejdet af RADS. De øvrige dele af RADS' behandlingsvejledning og baggrundsnotat for sygdomsmodificerende behandling af multipel sklerose er derfor gældende, indtil Medicinrådet har udarbejdet en behandlingsvejledning for attackvis multipel sklerose.

Denne lægemiddelrekommandation erstatter tidligere udgaver af lægemiddelrekommandationer vedr. sygdomsmodificerende behandling af multipel sklerose.

Medicinrådets lægemiddelrekommandation er udarbejdet på baggrund af RADS' behandlingsvejledning samt Medicinrådets anbefaling af ocrelizumab i de doser og til de populationer, som er specificeret i disse dokumenter og viser en prioritering baseret alene på lægemiddelpris for 1 års behandling og ikke totalomkostninger.

Godkendt af Medicinrådet	27. august 2018	Version: 1.0 Dokumentnr: 25681
Gældende fra	1. oktober 2018	Offentliggjort: August 2018

	Kvinder med RRMS med gennemsnitlig sygdomsaktivitet, som ikke tidligere har været behandlet (1. linje) og som anvender antikonception¹, samt mænd med RRMS med gennemsnitlig sygdomsaktivitet, som ikke tidligere har været behandlet (1. linje)
1. valg til minimum 95 % af populationen	Aubagio
2. valg	Tecfidera
3. valg	Copemyl

	Kvinder med RRMS med gennemsnitlig sygdomsaktivitet, som ikke tidligere har været behandlet (1. linje) og som fortsat anvender antikonception²
1. valg til minimum 80-95 % af populationen	Tecfidera
2. valg	Copemyl
3. valg	Rebif 22 mikrog

	Kvinder med RRMS med gennemsnitlig sygdomsaktivitet, som ikke tidligere har været behandlet (1. linje) og som ikke anvender antikonception³ og kvinder med RRMS med gennemsnitlig sygdomsaktivitet, som ikke længere anvender antikonception⁴, og som tidligere har været behandlet med et andet 1. linje lægemiddel
1. valg til minimum 50-95 % af populationen	Copemyl
2. valg	Rebif 22 mikrog
3. valg	Avonex

¹ Med udgangspunkt i, at der ikke ønskes graviditet inden for det næste år

² Med udgangspunkt i, at der ønskes graviditet inden for det næste år

³ Med udgangspunkt i, at der ønskes graviditet nu

⁴ Med udgangspunkt i, at der ønskes graviditet nu

	Kvinder og mænd med RRMS med høj sygdomsaktivitet, som ikke tidligere har været behandlet (1. linje) og som er JC-virus antistofnegative
1. valg til minimum 75 % af populationen	Ocrevus
2. valg	Tysabri
3. valg	Gilenya

	Kvinder og mænd med RRMS med høj sygdomsaktivitet, som ikke tidligere har været behandlet (1. linje) og som er JC-virus antistofpositive
1. valg til minimum 80 % af populationen	Ocrevus
2. valg	Gilenya
3. valg	Lemtrada

	Kvinder og mænd med CIS eller RRMS, som har sygdomsaktivitet på 1. linje behandling og som er JC-virus antistofnegative
1. valg til minimum 75 % af populationen	Ocrevus
2. valg	Tysabri
3. valg	Gilenya

	Kvinder og mænd med CIS eller RRMS, som har sygdomsaktivitet på 1. linje behandling og som er JC-virus antistofpositive
1. valg til minimum 80 % af populationen	Ocrevus
2. valg	Gilenya
3. valg	Lemtrada

	Kvinder og mænd med RRMS med betydende bivirkninger på 1. linje behandling
1. valg til minimum 70 % af populationen	Aubagio
2. valg	Tecfidera
3. valg	Copemyl

	Kvinder med CIS, som ikke tidligere har været behandlet (1. linje) og som anvender antikonception⁵, samt mænd med CIS, som ikke tidligere har været behandlet (1. linje)
1. valg til minimum 95 % af populationen	Aubagio
2. valg	Copemyl
3. valg	Rebif 22 mikrog

	Kvinder med CIS med gennemsnitlig sygdomsaktivitet, som ikke tidligere har været behandlet (1. linje) og som fortsat anvender antikonception⁶ og kvinder med CIS, som ikke tidligere har været behandlet (1. linje) og som ikke anvender antikonception⁷ og kvinder med CIS, som ikke længere anvender antikonception⁸, og som tidligere har været behandlet med et andet 1. linjelægemiddel
1. valg til minimum 80-95 % af populationen	Copemyl
2. valg	Rebif 22 mikrog
3. valg	Avonex

5 Med udgangspunkt i, at der ikke ønskes graviditet inden for det næste år

6 Med udgangspunkt i, at der ønskes graviditet inden for det næste år

7 Med udgangspunkt i, at der ønskes graviditet nu

8 Med udgangspunkt i, at der ønskes graviditet nu

Medicinrådets anbefaling vedrørende ocrelizumab som mulig standardbehandling til recidiverende multipel sklerose

Medicinrådets anbefaling

Medicinrådet **anbefaler** ocrelizumab som mulig standardbehandling til patienter med recidiverende multipel sklerose, som har sygdomsaktivitet på førstelinjebehandling, herunder også patienter med særlig høj sygdomsaktivitet, som ikke tidligere har været i behandling. Medicinrådet vurderer, at der er et rimeligt forhold mellem den kliniske merværdi og de omkostninger, ocrelizumab forventes at have.

Sygdom og behandling

Multipel sklerose er en kronisk neurologisk sygdom med en prævalens på omkring 15.800 i Danmark og en incidens på 400-500 nye tilfælde om året. Der findes ingen kurativ behandling, men adskillige sygdomsmodificerende behandlinger til patienter med recidiverende multipel sklerose som udgør den største gruppe patienter. I første linje anvendes interferoner eller syntetiske molekyler, mens der for patienter med sygdomsaktivitet på første linje eller særlig høj sygdomsaktivitet på diagnostetidspunktet benyttes andenlinjebehandling. Disse lægemidler har en forventet større effekt, men har også en sværere bivirkningsprofil end behandlingerne på første linje. Som førstevalg anbefales her fingolimod til patienter som er John Cunningham virus (JCV) positive, og natalizumab til patienter som er JCV negative. Til patienter, hvor disse lægemidler ikke er en mulighed, benyttes alemtuzumab oftest i dansk klinisk praksis.

Om lægemidlet

Ocrelizumab er et immunmodulerende middel, nærmere betegnet et humaniseret monoklonalt antistof mod CD-20 molekylet på B-lymfocytter. Binding af ocrelizumab til cellernes overflade medfører lysning af disse og dermed depletion af B-lymfocytter.

Den initiale dosis er på 300 mg som gives intravenøst, efterfulgt af en yderligere dosis på 300 mg to uger senere. Efterfølgende doser er på 600 mg og gives hver 6. måned.

Sundhedsfaglig vurdering

Medicinrådet vurderer, at ocrelizumab til patienter med recidiverende multipel sklerose som har sygdomsaktivitet på førstelinjebehandling, herunder også patienter med særlig høj sygdomsaktivitet, som ikke tidligere har været i behandling, har

- **Ingen klinisk merværdi** sammenlignet med fingolimod til patienter, som er JCV positive.
- **Ingen klinisk merværdi** sammenlignet med natalizumab til patienter, som er JCV negative.
- **Lille klinisk merværdi** sammenlignet med alemtuzumab til patienter, hvor behandling med fingolimod eller natalizumab ikke er en mulighed.

Medicinrådets vurdering af den sundhedsøkonomiske analyse i forhold til klinisk merværdi

Medicinrådet vurderer, at der er et rimeligt forhold mellem den kliniske merværdi og de omkostninger, ocrelizumab forventes at have.

Overvejelser om alvorlighed/forsigtighed

Medicinrådet har ikke fundet anledning til at inddrage forhold vedrørende alvorlighed eller forsigtighed i anbefalingen.

Relation til eksisterende behandlingsvejledning

Medicinrådet har besluttet at udarbejde en fælles regional behandlingsvejledning for terapiområdet. Her vil man bl.a. tage stilling til, hvilken plads ocrelizumab skal have i forhold til andre lægemidler til behandling af recidiverende multipel sklerose.

Indtil da vurderer fagudvalget, at ocrelizumab kan anses som ligestillet med natalizumab og fingolimod, og bør foretrækkes frem for alemtuzumab.

Om Medicinrådets anbefaling

Medicinrådets anbefaling bygger på en faglig vurdering af, om ny medicin giver merværdi for patienterne i forhold til eksisterende behandling samt en vurdering af omkostningerne ved at anvende medicinen. Regionernes indkøbsorganisation Amgros indgår aftale om en pris for medicinen med ansøgeren. På baggrund af den aftalte pris vurderer Medicinrådet, om medicinens merværdi står mål med prisen, og om medicinen derfor kan anbefales som mulig standardbehandling.

Anbefaling til mulig standardbehandling betyder, at medicinen bliver et alment tilbud til en patientgruppe, og at medicinen er tilgængelig på sygehusene.

Medicinrådets anbefaling vedrørende cladribin som standardbehandling til attackvis multipel sklerose

Medicinrådets anbefaling

Medicinrådet **anbefaler** cladribin som standardbehandling til patienter med attackvis multipel sklerose, som har sygdomsaktivitet på førstelinjebehandling, herunder også patienter med særlig høj sygdomsaktivitet, som ikke tidligere har været i behandling. Cladribin anbefales til følgende populationer under hensyntagen til nedenstående bekymringer:

- patienter, som er John Cunningham virus antistof (JCV) positive
- patienter, som er JCV negative
- patienter hvor behandling med fingolimod eller natalizumab ikke er en mulighed.

Medicinrådet udtrykker bekymring for den længerevarende effekt af cladribin, som potentielt kan stille patienter med sygdomsgennembrud efter to år i en situation, hvor de ikke kan tilbydes anden relevant andenlinjebehandling. Desuden udtrykker Medicinrådet bekymring for sent optrædende bivirkninger. Det understreges, at der ikke er taget stilling til indplacering af cladribin i relation til de øvrige godkendte lægemidler.

Sygdom og behandling

Multipel sklerose er en kronisk neurologisk sygdom med en prævalens på omkring 14.500 i Danmark og en incidens på 400-500 nye tilfælde om året. Der findes ingen kurativ behandling, men adskillige sygdomsmodificerende behandlinger til patienter med attackvis multipel sklerose som udgør den største gruppe patienter. I første linje anvendes interferoner eller syntetiske molekyler, mens der for patienter med sygdomsaktivitet på første linje eller særlig høj sygdomsaktivitet på diagnosetidspunktet findes fire godkendte lægemidler, der betragtes som andenlinjebehandling. Disse lægemidler har en forventet større effekt, men har også en sværere bivirkningsprofil end behandlingerne på første linje. Som førstevalg anbefales her fingolimod til patienter som er JCV positive, og natalizumab til patienter som er JCV negative. Til patienter, hvor disse lægemidler ikke er en mulighed, foretrækkes alemtuzumab i klinisk praksis.

Om lægemidlet

Cladribin er godkendt til attackvis multipel sklerose til patienter med høj sygdomsaktivitet. Det er et immunmodulerende middel, en såkaldt purin analog. Den aktive metabolit akkumuleres intracellulært, hovedsageligt i lymfocytter, hvor den hæmmer DNA syntese og inducerer apoptose. Cladribin gives i et behandlingsregime på fire år. Der gives en kumulativ dosis over to år, hvorefter der ikke er behov for yderligere behandling i år tre og fire. Dosis, hvis størrelse afhænger af patientens vægt, gives som tabletter over to uger, i den første uge af behandlingsårets første måned og den første uge af behandlingsårets anden måned. I hver behandlingsuge gives en dagsdosis i fire eller fem dage.

Sundhedsfaglig vurdering

Medicinrådet vurderer, at cladribin til patienter med attackvis multipel sklerose, som har sygdomsaktivitet på førstelinjebehandling, herunder også patienter med særlig høj sygdomsaktivitet, som ikke tidligere har været i behandling, giver:

- ingen klinisk merværdi sammenlignet med fingolimod til patienter, som er JCV positive

- ingen klinisk merværdi sammenlignet med natalizumab til patienter, som er JCV negative
- ingen klinisk merværdi sammenlignet med alemtuzumab til patienter, hvor behandling med fingolimod eller natalizumab ikke er en mulighed.

Medicinrådet har vurderet lægemidlet med en tidshorizont på fire år, på baggrund af det godkendte behandlingsregime. De kontrollerede, randomiserede kliniske studier af cladribin og komparatorer havde en varighed på to år, hvorfor vurderingen af klinisk merværdi blev foretaget med denne tidshorizont. For alle vurderinger var evidensens kvalitet meget lav. Medicinrådet vurderer på baggrund af observationelle studier, at der ikke er grundlag for at antage, at lægemidlernes effekt og bivirkninger ville ændres væsentligt med en tidshorizont på fire år. Derfor fastholdes vurderingen med denne tidshorizont, men den må betragtes som spekulativ.

Medicinrådets vurdering af den sundhedsøkonomiske analyse i forhold til klinisk merværdi

Medicinrådet finder, der i et fireårigt tidsperspektiv er et rimeligt forhold mellem den kliniske effekt og de omkostninger cladribin forventes at have.

Cladribin er forbundet med lavere samlede behandlingsomkostninger end komparatorer per patient over en tidsperiode på fire år, men der vil være meromkostninger de første to år.

Holder antagelserne, vil ibrugtagning af cladribin som standardbehandling over hele tidsperioden på fire år give mulighed for en besparelse, men der vil være meromkostninger i de første to år.

Overvejelser om alvorlighed/forsigtighed

Medicinrådet har ikke fundet anledning til at inddrage forhold vedrørende alvorlighed eller forsigtighed i anbefalingen.

Relation til eksisterende behandlingsvejledning

Cladribin er godkendt med samme indikation som eksisterende lægemidler til behandling af patienter med attakvis multipel sklerose i anden linje. En revurdering af terapiområdet er påkrævet før den præcise indplacering af cladribin i relation til de øvrige godkendte lægemidler kan foretages.

Tilslutning til anbefalingen

Anbefalingen har tilslutning fra samtlige rådsmedlemmer.

Om Medicinrådets anbefaling

Medicinrådets anbefaling bygger på en faglig vurdering af, om ny medicin giver merværdi for patienterne i forhold til eksisterende behandling, samt en vurdering af omkostningerne ved at anvende medicinen.

Regionernes indkøbsorganisation Amgro's forhandler en pris for medicinen med ansøgeren. På baggrund af den forhandlede pris vurderer Medicinrådet, om medicinens merværdi står mål med omkostningerne, herunder lægemidlets pris, og om medicinen derfor kan anbefales som standardbehandling.