

# Indstilling om udarbejdelse af udkast til fælles regional behandlingsvejledning

Dato:

25. oktober 2017

Forelæggelse vedrørende:

Indstilling om udarbejdelse af udkast til en fælles regional behandlingsvejledning for sygdomsmodificerende behandling af multipel sklerose.

Projekt- og metodeansvarlig:

Jane Skov

Indstilling:

Sekretariatet indstiller, at Medicinrådet godkender, at der udarbejdes et udkast til en fælles regional behandlingsvejledning for multipel sklerose, hvor følgende emner adresseres:

- 1) Evidensen for det nuværende behandlingsparadigme vedrørende RMS vil blive gennemgået, og kriterierne for eskalation af behandlingen eller eventuel tidlig, effektiv behandling kan potentielt blive tydeligere defineret.
- 2) Indplacering af cladribin og ocrelizumab, som er eller forventes under vurdering i Medicinrådet.
- 3) Med en eventuel godkendelse af ocrelizumab til PPMS vil det være relevant at inddrage denne indikation i behandlingsvejledningen.
- 4) Evidensen for brug af rituximab vil blive gennemgået.

på baggrund af følgende:

- terapiområdet rummer sandsynlighed for, at to eller flere lægemidler kan ligestilles
- terapiområdet omfatter to nye lægemidler
- terapiområdet rummer sandsynlighed for, at målpopulationen kan indsnævres.

Om terapiområdet:

Multipel sklerose (MS) er en kronisk neurologisk lidelse, som hyppigst debuterer i alderen 25-45 år og forekommer ca. dobbelt så ofte hos kvinder som hos mænd. Der findes overordnet to sygdomsbilleder ved MS: attackvis sygdom (kaldet recidiverende-remitterende eller RRMS) og primær progressiv sygdom (PPMS). RRMS kan over tid ændre sig til såkaldt sekundær progressiv sygdom (SPMS). Imidlertid er denne overgang ikke præcist defineret, og eftersom velbehandlede patienter i dag oplever relativt få attacker i forhold til tidligere, omtales attackvis sklerose i denne sammenhæng samlet som recidiverende multipel sklerose (RMS).

I Danmark har knap 14.500 personer MS, hvilket svarer til 250 per 100.000, og antallet af nye diagnosticerede patienter ligger nogenlunde konstant på ca. 4-500 personer om året [1,2].

## Nuværende behandling

Der findes ingen kurativ behandling. Den nuværende behandling er delt op i symptomlindrende behandling og sygdomsmodificerende behandling (*Disease Modifying Therapies*, DMTs).

Alle nuværende sygdomsmodificerende behandlinger er rettet mod RMS, og der er ikke godkendt nogen sygdomsmodificerende behandling af progressiv MS. Et klinisk studie har vist effekt af ocrelizumab til PPMS [3], og EMA vurderer pt. lægemidlet til denne indikation.

I den eksisterende behandlingsvejledning fra RADS [6] anbefales følgende DMTs som førstelinjebehandling af RMS: Dimethylfumarat, glatirameracetat, interferoner og teriflunomid. Følgende fire lægemidler anbefales som andenlinjebehandling: Natalizumab, fingolimod, daclizumab og alemtuzumab. To nye lægemidler er eller forventes under vurdering i Medicinrådet, og skal placeres i behandlingsvejledningen.

Det nuværende behandlingsparadigme af RMS i Danmark bygger på princippet om eskalation: Patienter behandles først med én gruppe lægemidler, og ved sygdomsaktivitet på denne førstelinjebehandling - eller ved særlig høj sygdomsaktivitet på diagnosetidspunktet - kan en række lægemidler med forventet større effekt, men også tungere bivirkningsprofil, anvendes. Et tilbagevendende diskussionsemne inden for behandlingen af RMS er eksistensen af et muligt terapeutisk vindue, hvor behandlingen forventes at have større effekt, end hvis den gives senere. Denne hypotese bygger på viden om de implicerede patofysiologiske mekanismer, specielt balancen mellem neurodegenerative og inflammatoriske processer [4]. Der er forskelle på kriterierne for behandlingseskalation i de europæiske lande [5] og i forbindelse med revurdering af terapiområdet, ønsker fagudvalget at sammenligne evidensen bag begge behandlingsparadigmer gennem en systematisk gennemgang af den eksisterende litteratur.

Fagudvalget har udtrykt interesse for at vurdere evidensen for rituximab til behandling af RMS og PPMS. Rituximab er ikke godkendt til behandling af MS. Begrundelsen for ønsket er to-delt: For det første har rituximab en virkningsmekanisme, som er meget tilsvarende ocrelizumabs, for det andet er erfaringerne med anvendelsen af rituximab til MS i Sverige efterhånden omfattende:

- Både ocrelizumab og rituximab er antistoffer, som er målrettet en markør på immunforsvarets B-celler, kaldet CD20. Ved binding af lægemidlet til B-cellen destrueres denne. Rituximab er godkendt til behandling af hæmatologiske kræftsygdomme, som er karakteriseret ved overproduktion af B-celler, samt til kronisk leddegigt. Rituximab er undersøgt til patienter med MS i et fase II-studie [7], men der er så vidt vides ikke planer om yderligere kliniske afprøvninger på patienter med denne sygdom.
- De svenske erfaringer er beskrevet i et ikke-kontrolleret studie [8]. Fagudvalget ønsker imidlertid en gennemgang af den eksisterende evidens for brugen af rituximab, evt. i form af opdatering af et relativt nyt Cochrane review [9].

## Involverede parter:

Fagudvalget vedr. multipel sklerose, Medicinrådet, AMGROS og de berørte lægemiddelvirksomheder.

## Implementering:

Arbejdet vil følge den overordnede tidsramme, som er beskrevet i Medicinrådets metodehåndbog vedrørende fælles regionale behandlingsvejledninger. Arbejdet forventes igangsat i anden halvdel af 2018.

09. november 2017: Medicinrådet godkender, at terapiområdet igangsættes.

## Referencer

1. Koch-Henriksen N, Sørensen PS. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurol* [internet]. 2010;9(5):520–32. Tilgængelig fra: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70064-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70064-8)
2. Russell MB, Kristensen JK, Hansen BL. Multipel sklerose - Lægehåndbogen [internet]. 2017 [citeret 7. august 2017]. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/neurologi/tilstande-og-sygdomme/inflammatoriske-sygdomme/multipel-sklerose/>
3. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* [internet]. 2016;NEJMoa1606468. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1606468>
4. Dendrou CA, Fugger L, Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol* [internet]. 2015;15(9):545–58. Tilgængelig fra: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nri3871>
5. Marziniak M, Ghorab K, Kozubski W, Pflieger C, Sousa L, Vernon K, et al. Variations in multiple sclerosis practice within Europe - Is it time for a new treatment guideline? *Mult Scler Relat Disord*. 2016;8(2016):35–44.
6. Storr LK, Sørensen PS, Christensen MK, Andersen PB, Petersen T, Stenager E, et al. Behandlingsvejledning inklusiv lægemiddelrekommandation for sygdomsmodificerende behandling af multipel sklerose. Rådet anvendelse af dyr sygehusmedicin. 2014;1–6.
7. Hawker K, O'Connor P, Freedman MS, Calabresi PA, Antel J, Simon J, et al. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: Results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Ann Neurol*. 2009;66(4):460–71.
8. Salzer J, Svenningsson R, Alping P, Novakova L, Björck A, Fink K, et al. Rituximab in multiple sclerosis. *Neurology*. 2016;87(20):2074–81.
9. He D, Zhou H, Han W, Zhang S. Rituximab for relapsing-remitting multiple sclerosis ( Review ). 2011;(12):12–4.