

Medicinrådets
behandlingsvejledning
vedrørende lægemidler til
atakvise multipel sklerose

Beh



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 en eventuel ligestilling og rækkefølge af de inkluderede lægemidler på baggrund af en redegørelse for evidensen for klinisk effekt og sikkerhed.

Om Medicinrådets behandlingsvejledning

I *Medicinrådets behandlingsvejledning* er datagrundlaget og analyserne, der danner baggrund for Medicinrådets kliniske rækkefølge af lægemidler, beskrevet. Medicinrådet tager i analyserne udgangspunkt i den tidligere udarbejdede protokol. I behandlingsvejledningen tager Medicinrådet stilling til, om der er klinisk betydnende forskelle mellem lægemidlerne, eller om to eller flere af disse kan ligestilles.

Medicinrådets behandlingsvejledning danner baggrund for Medicinrådets lægemiddelrekommandation til regionerne.

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	15. juni 2022
Dokumentnummer	140094
Versionsnummer	2.0



Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til behandling af attakvis multipel sklerose

Medicinrådet vurderer, at der for lægemidler angivet under ”anvend” ikke er klinisk betydende forskelle. Medicinrådet betragter derfor de angivne lægemidler/behandlingsregimer som klinisk ligestillede, og de er dermed mulige førstevalgspræparater til behandling af multipel sklerose.

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

Medicinrådet vurderer, at lægemidler angivet under ”overvej” og ”anvend ikke rutinemæssigt” ikke er at betragte som klinisk ligestillede med de lægemidler, som er angivet under ”anvend”. Fagudvalget har lagt vægt på effekt, sikkerhed og andre overvejelser (graviditet, rebound) for indplaceringen af lægemidlerne i rækkefølgen. Medicinrådet anbefaler derfor kun at anvende lægemidler i kategorien ”overvej” eller ”anvend ikke rutinemæssigt”, hvis det ikke er muligt at anvende mindst ét af de ligestillede førstevalgspræparater.

Medicinrådet vurderer, at lægemidler angivet under ”anvend ikke” er forbundet med ulemper i form af væsentlige risici for patienterne (risiko for PML ved JCV-positive patienter som behandles med natalizumab) eller deres kommende børn (risiko for fosterskader ved behandling med teriflunomid hos kvinder med graviditetsønske), som ikke opvejes af de positive effekter. Derfor anbefaler Medicinrådet, at lægemidlerne angivet under ”anvend ikke” ikke anvendes for de relevante populationer.

© Medicinrådet, 2022
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 16. juni 2022



Væsentlige ændringer fra seneste behandlingsvejledning

Medicinrådet udgav senest en behandlingsvejledning for attackvis multipel sklerose i 2018. De væsentligste ændringer i den opdaterede version er:

- Kriterier for høj sygdomsaktivitet er uddybet, og vil betyde, at flere patienter ved diagnostidspunktet har høj sygdomsaktivitet.

Opdelingen af populationerne er justeret til:

Patienter med moderat sygdomsaktivitet:

- patienter, som ikke har et graviditetsønske
- patienter med graviditetsønske indenfor et år, som anvender antikonception
- patienter, som får injektionspræparater (evt. fordi de har graviditetsønske her og nu).

Nydiagnosticerede patienter med høj sygdomsaktivitet:

- patienter, som er JCV-negative
- patienter, som er JCV-positive.

Patienter med sygdomsaktivitet under behandling:

- patienter, som er JCV-negative
- patienter, som er JCV-positive.

Fingolimod er flyttet ned i kategorien "anvend ikke rutinemæssigt" pga. bekymringer omkring effekt, sikkerhed og andre overvejelser (rebound og graviditet).

Ocrelizumab (og andre B-celle-depleterende lægemidler) er ligestillet med det tidligere førstevalg natalizumab, grundet evidens med længere tidshorisont for effekt og sikkerhed og større erfaring med lægemidlet.

Cladribin er placeret i kategorien "overvej" for nydiagnosticerede patienter med høj sygdomsaktivitet og patienter med sygdomsaktivitet under behandling.

De nye lægemidler diroximel fumarate, ofatumumab, ozanimod og en subkutan formulering af natalizumab er indplaceret i behandlingsvejledningen.

Alemtuzumab indgår ikke i behandlingsvejledningen, da det i Medicinrådets protokol blev anført, at lægemidlet ikke længere betragtes som standardbehandling



Anbefalingstabeller

I tabellerne er angivet vedligeholdelsesdosis. Medicinrådet gør opmærksom på, at der anvendes en opstartsdosis for præparaterne dimethyl fumarate, diroximel fumarate, ofatumumab og ozanimod. Opstartsdoser fremgår af det kliniske sammenligningsgrundlag, som findes i Medicinrådet evidensgennemgang, bilag 6 (tabel 6.1, 6.2 og 6.3).

Forhold omkring skift af behandling er beskrevet i afsnittet om "øvrige forhold", hvor fagudvalget har taget stilling til, i hvilke tilfælde skift mellem lægemidler på baggrund af økonomiske forhold kan overvejes.

Tabel 1.1. Medicinrådets 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	

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

Tabel 1.2. 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

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



Tabel 1.3. Medicinrådets kliniske rækkefølge af lægemidler til 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	

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

Tabel 1.4. 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 Ofatumumab 20 mg s.c. månedligt
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	

* 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.

Table 1.5. 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 Ofatumumab 20 mg s.c. månedligt
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

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

Table 1.6. Medicinrådets 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 Ofatumumab 20 mg s.c. månedligt
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	

* 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

Table 1.7. 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



Lægemiddel	
	Ofatumumab 20 mg s.c. månedligt
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

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

Baggrunden for Medicinrådets kliniske rækkefølge af lægemidler

Herunder opsummerer Medicinrådet de faktorer, der har været afgørende for den kliniske rækkefølge af lægemidler til attakvis multipel sklerose.

Baggrund for Medicinrådets kliniske rækkefølge af lægemidler vedrørende patienter med moderat sygdomsaktivitet

Det nye lægemiddel diroximel fumarate er ligestillet med dimethyl fumarate, da det omdannes til den samme aktive metabolit.

Fagudvalget har gennemgået registerstudier, som sammenligner dimethyl fumarate og teriflunomid og finder ikke, der er ny evidens, som kan ændre ligestillingen mellem lægemidlerne. Fagudvalget vurderer dog, der er indikationer for, at dimethyl fumarate kan være et mere effektivt lægemiddel og ønsker at revurdere ligestillingen igen næste gang, behandlingsvejledningen opdateres.

De tre lægemidler er ligestillet til populationen, og 80 % af patienterne kan behandles med førstevalget i lægemiddelrekommandationen.

Andre overvejelser

Overvejelser omkring graviditet og amning medfører, at der er udarbejdet to anbefalingstabeller, da teriflunomid er kontraindiceret til kvinder med graviditetsønske indenfor ca. et år. Der er desuden en anbefalingstabel, som indeholder injektionspræparater til patienter med moderat sygdomsaktivitet, som bl.a. kan anvendes til kvinder med graviditetsønske her og nu.

Baggrund for Medicinrådets kliniske rækkefølge af lægemidler vedrørende nydiagnosticerede patienter med høj sygdomsaktivitet

Fagudvalget har vurderet lægemidlerne ud fra en helhedsvurdering af forholdet mellem effekt og sikkerhed.



Fagudvalget vurderer samlet, at natalizumab (i.v. og s.c.) og de B-celle-depleterende lægemidler ocrelizumab og ofatumumab er de mest effektive og sikre lægemidler, der kan betragtes som ligestillede i kategorien "anvend".

For cladribin vurderes evidensen for en meget høj effektivitet ikke på niveau med B-celle-depleterende lægemidler og natalizumab, hvorfor cladribin ikke kan ligestilles med lægemidlerne i kategorien "anvend", og derfor er placeret i kategorien "overvej".

Fagudvalget vurderer, at fingolimod og ozanimod grundet bekymringer om forholdet mellem effekt og sikkerhed samt andre overvejelser skal placeres i kategorien "anvend ikke rutinemæssigt".

Andre overvejelser

Fagudvalgets væsentligste andre overvejelser angår rebound-fænomener (sygdomsforværring ved ophør af behandling), som især er kendt fra behandling med fingolimod, og forhold omkring graviditet.

I den samlede kliniske rækkefølge er patientpopulationerne opdelt i patienter, som er John Cunningham virus (JCV)-positive og JCV-negative, på linje med de tidligere behandlingsvejledninger.

Fagudvalget har vurderet, at 80 % af patienterne kan behandles med førstevalget i den kommende lægemiddelrekommandation. For de resterende patienter kan der være forhold som patientpræferencer, compliance, vanskelig intravenøs adgang eller komorbiditet, som gør, at et andet lægemiddel end førstevalget er mere hensigtsmæssigt at behandle med.

Baggrund for Medicinrådets kliniske rækkefølge af lægemidler vedrørende patienter med sygdomsaktivitet under behandling

Fagudvalget har vurderet lægemidlerne ud fra en helhedsvurdering af forholdet mellem effekt og sikkerhed.

Fagudvalget vurderer samlet, at natalizumab (i.v. og s.c.) og de B-celle-depleterende lægemidler ocrelizumab og ofatumumab er de mest effektive og sikre lægemidler, der kan betragtes som ligestillede i kategorien "anvend".

For cladribin vurderes evidensen for en meget høj effektivitet ikke på niveau med B-celle-depleterende lægemidler og natalizumab, hvorfor cladribin ikke kan ligestilles med lægemidlerne i kategorien "anvend" og derfor er placeret i kategorien "overvej".

Fagudvalget vurderer, at fingolimod og ozanimod, grundet bekymringer om forholdet mellem effekt og sikkerhed samt andre overvejelser, skal placeres i kategorien "anvend ikke rutinemæssigt".

Andre overvejelser

Fagudvalgets væsentligste andre overvejelser angår rebound-fænomener (sygdomsforværring ved ophør af behandling), som især er kendt fra behandling med fingolimod, og forhold omkring graviditet.



Rækkefølgen af lægemidlerne er den samme for nydiagnosticerede patienter med høj sygdomsaktivitet og patienter med sygdomsaktivitet under behandling, men fagudvalget gør opmærksom på, at det er særligt vigtigt at have stor sikkerhed for et højeffektivt lægemiddel til patienter, som har sygdomsaktivitet under behandling.

I den samlede kliniske rækkefølge er patientpopulationerne opdelt i patienter, som er JCV-positive og JCV-negative, på linje med de tidligere behandlingsvejledninger.

Fagudvalget har vurderet, at 80 % af patienterne kan behandles med førstevalget i den kommende lægemiddelrekommandation. For de resterende patienter kan der være forhold som patientpræferencer, compliance, vanskelig intravenøs adgang eller komorbiditet, som gør, at et andet lægemiddel end førstevalget er mest hensigtsmæssigt.

Øvrige forhold

Kriterier for opstart af behandling

Patienter, der har haft nylig attak eller sygdomsaktivitet på MR-scanning, tilbydes behandling.

Kriterier for høj sygdomsaktivitet

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

- 2 eller flere attakker seneste år
- 1 attak seneste år OG residual EDSS på mindst 3,0
- 1 attak 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 hjernestammelæsion 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 attakker seneste år
- 2 eller flere nye/forstørrede læsioner seneste år
- 1 eller flere kontrastopladende læsioner seneste år.

Monitorering af effekt

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 Sclerosebehandlingsregisteret.



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.

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 neutraliserende antistoffer (NAb) mod natalizumab
- Hvis patienten under behandling udvikler JCV-antistoffer.

Fagudvalget vurderer, at for lægemidlerne diroximel fumarate og dimethyl fumarate, med samme aktive metabolit og samme administrationsform, vil et skifte oftest være uproblematisk. Tilsvarende vurderer fagudvalget, at skift mellem natalizumab givet som i.v. eller subkutan oftest vil være uproblematisk, undtagen hvis der er særlige forhold som vanskelig i.v. adgang. I disse tilfælde kan skift overvejes hos patienter i veltolereret behandling på økonomisk indikation.

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.

Fagudvalget vurderer, at spørgsmålet om fortsat behandling hos patienter med stabil sygdom under længerevarende behandling bør belyses i kliniske undersøgelser, inden der kan udfærdiges bindende retningslinjer for behandlingsophør for denne patientkategori.

Hvis en patient oplever sygdomsforværring under behandling med de lægemidler, der anbefales til patienter med høj sygdomsaktivitet, er den videre behandling en specialistopgave, og lægemidler, som ikke indgår i behandlingsvejledningen, da de ikke betragtes som standardbehandling (eksempelvis alemtuzumab eller stamcelle-terapi), kan evt. overvejes.



Medicinrådets evidensgennemgang



Indholdsfortegnelse

1.	Begreber og forkortelser.....	14
2.	Baggrund	16
3.	Introduktion	16
3.1	Attakvis multipel sklerose	16
3.2	Nuværende behandling af attakvis multipel sklerose.....	18
3.3	Lægemedlerne	18
4.	Metoder	21
4.1	Kliniske spørgsmål.....	22
4.1.1	Klinisk spørgsmål 1 – moderat sygdomsaktivitet.....	22
4.1.2	Klinisk spørgsmål 2 – patienter med høj sygdomsaktivitet.....	23
4.1.3	Klinisk spørgsmål 3 – sygdomsaktivitet under behandling	23
4.1.4	Effekt mål	24
4.2	Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler.....	26
4.3	Øvrige forhold vedrørende behandlingen	26
4.4	Klinisk sammenligningsgrundlag	26
4.5	Litteratursøgning og udvælgelse af litteratur	27
4.5.1	Litteratursøgning.....	27
4.5.2	Udvælgelse af litteratur	27
4.6	Dataekstraktion.....	28
4.7	Kvalitetsvurdering af evidensen.....	28
4.8	Databehandling og analyse	29
4.9	Protokolafvigelser	30
5.	Resultater	31
5.1	Overvejelser om behandlingsparadigmer	31
5.2	Klinisk spørgsmål 1.....	32
5.2.1	Tilgang til spørgsmålet	33
5.2.2	Identificeret litteratur	33
5.2.3	Studie- og populationskarakteristika	34
5.2.4	Evidensens kvalitet	34
5.2.5	Ækvivalens af diroximel fumarate og dimethyl fumarate.....	35
5.2.6	Ligestilling mellem fumaraterne og teriflunomid	36
5.2.7	Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler.....	39
5.2.7.1	Graviditet og amning	39
5.2.7.2	Patientværdier og referencer	39
5.2.8	Samlet klinisk rækkefølge af lægemidler	41
5.3	Klinisk spørgsmål 2 og 3	43
5.3.1	Tilgang til spørgsmålet	44



5.3.2	Identificeret litteratur	45
5.3.3	Studie- og populationskarakteristika	45
5.3.4	Evidensens kvalitet	45
5.3.5	Resultater for sammenligning mellem natalizumab og fingolimod	46
5.4	Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler	54
5.4.1	Patientværdier og referencer	54
5.4.2	Forskelle mellem behandling af nydiagnosticerede patienter og patienter med sygdomsaktivitet under behandling	54
5.4.3	Rebound	55
5.4.4	Graviditet og amning	56
5.4.5	Samlet klinisk rækkefølge af lægemidler	57
6.	Øvrige forhold	59
6.1	Kriterier for opstart af behandling	60
6.2	Kriterier for høj sygdomsaktivitet	60
6.3	Monitorering af effekt	61
6.4	Skift mellem præparater	61
6.5	Kriterier for seponering	62
7.	Referencer	64
8.	Sammensætning af fagudvalg	70
9.	Versionslog	72
10.	Bilag	73
	Bilag 1: Søgestrengene	73
	Søgning efter randomiserede, kontrollerede studier	73
	Søgning efter registerstudier	77
	Bilag 2: Prismadiagram	79
	Bilag 3: Liste over inkluderede studier	80
	Bilag 4: Studiekarakteristika	81
	Bilag 5: Baselinekarakteristika	82
	Bilag 6: Klinisk sammenligningsgrundlag	83
	Bilag 7: Risiko for bias	85
	Bilag 8: Overvejelser om rebound	87
	Bilag 9: Oversigt over litteratur om høj sygdomsaktivitet	93



1. Begreber og forkortelser

CDP3	<i>Vedvarende sygdomsforværring bekræftet efter 3 måneder</i>
CIS	<i>Clinically isolated syndrome</i>
CI	Konfidensinterval
DMSG	Dansk Multipel Sclerose Gruppe
DMT	<i>Disease modifying therapy</i>
DMF	Dimethyl fumarate
DRF	Diroximel fumarate
EDSS	<i>Expanded disability status scale</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
GRADE	System til at vurdere evidens (<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>)
IGISIS	<i>Individual GI Symptom and Impact Scale</i>
i.v.	Intravenøs
JCV	John Cunningham virus
MKRF	Mindste klinisk relevante forskel
MR	Magnetisk resonans scanning
MS	Multipel Sklerose



NAb	Neutraliserende antistoffer
PICO	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PML	Progressiv multifocal leukoencefalopati
PPMS	Primær Progressiv Multipel Sklerose
RADS	Rådet for anvendelse af dyr sygehusmedicin
RCT	<i>Randomized controlled trial</i>
RRMS	Recidiverende Remitterende Multipel Sklerose (Attakvis multipel sklerose)
s.c.	Subcutan
SDMT	Symbol digit modality test
SPMS	Sekundær Progressiv Multipel Sklerose



2. Baggrund

Behandlingsvejledningen er udarbejdet af Medicinrådets fagudvalg vedrørende multipel sklerose, fordi Medicinrådet den 18. november 2020 besluttede at udarbejde en opdateret behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til attackvis multipel sklerose. Medicinrådet besluttede dette, fordi der var flere nye lægemidler, som skulle indplaceres, og et ønske om at inddrage opdaterede data fra flere lægemidler, der blev indplaceret ifm. udarbejdelse af tidligere behandlingsvejledning til attackvis multipel sklerose.

Medicinrådet bad fagudvalget vedrørende multipel sklerose adressere følgende problemstillinger:

- justere tidshorizonten for vurdering og omkostningsanalyser for lægemidler til attackvis multipel sklerose, så den bliver så lang som mulig og dermed afspejler sygdoms- og behandlingsforløb
- indplacere fire nye lægemidler: diroximel fumarate, ozanimod og ofatumumab samt en subkutan (s.c.) formulering af natalizumab
- tage stilling til nye data på effekt og sikkerhed for de lægemidler, der allerede indgår i behandlingsvejledningen, herunder cladribin og ocrelizumab
- gøre behandlingsvejledningen mere overskuelig ved primært at fokusere på lægemidler, der anvendes i dansk klinisk praksis og forsimple opdelingen i patientpopulationer
- undersøge den tilgængelige evidens for kriterier, som skelner mellem patienter med moderat og høj sygdomsaktivitet
- diskutere forholdet mellem bivirkningsrisici og effekt i klinisk praksis
- undersøge, om der er evidens for seponering af sygdomsmodificerende behandling.

3. Introduktion

3.1 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 diagnostetidspunktet på omkring 37 år. 2/3 af dem, der rammes af sygdommen, er kvinder. Det er ikke ualmindeligt, at patienten i første omgang ikke genkender symptomerne som sklerose, og der går i Danmark gennemsnitligt 3 år fra første symptom til diagnosen stilles. Antallet af patienter med sklerose er stødt stigende fra ca. 2.500 i 1950 til knap 18.000 i 2022, med 400-600 nydiagnosticerede årligt. Danmark ligger i top-5 i verden, når det kommer til forekomst af sklerose[1,2][3].



Patofysiologi

Den bagved liggende årsag er fortsat ikke kendt. Patofysiologien bag MS er karakteriseret ved inflammation, demyelinisering, reaktiv gliose og neuroaxonal skade. Biopsier fra tidlige inflammatoriske læsioner viser høj koncentration af normalt perifert cirkulerende immunceller, hvilket indikerer, at inflammationen har skabt en utæthed i blodhjerne-barrieren. Initialt er cellepopulationen primært bestående af makrofager og T-celler, men som sygdommen udvikler sig over tid, stiger mængden af B-celler og plasmaceller i CNS. Disse immunforsvarsceller angriber en bestemt type celler (oligodendrocytter), som normalt beskytter nervecellernes kommunikationsveje (aksoner) ved at danne en fedtskede (myelin) omkring aksonerne, som gør, at de elektriske impulser, hvormed nerveceller kommunikerer, bevæger sig hurtigere.

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 [4,5].

Det er den ovenfor beskrevne forståelse 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. Disse symptomer omfatter synspåvirkning, nedsat motorisk funktion, føleforstyrrelser, nedsat balance, vandladningsforstyrrelse, forstoppelse, nedsat seksualfunktion, smerter, træthed samt nedsat hukommelse og koncentrationsevne. Patienternes livskvalitet kan være meget negativt påvirket af symptomerne på deres sygdom.

Diagnose og inddeling

Diagnostikken bygger på McDonald-kriterierne fra 2017, hvor klinisk præsentation, radiologi og cerebrospinalvæskefund bidrager til at stille diagnosen. På baggrund af disse fund inddeles MS i 3 overordnede former. Attakvis eller Recidiverende Remitterende Multipel Sklerose (RRMS), Sekundær Progressiv Multipel Sklerose (SPMS) og Primær Progressiv Multipel Sklerose (PPMS). 85 % rammes initialt af attakvis MS. Denne type er defineret ved, at der kommer attakvise anfald med forværring af symptomer, der varer minimum 24 timer, eventuelt efterfulgt af en periode med forbedring af symptomer [6]. Attakvis MS kan progredierte til sekundær progressiv multipel sklerose (SPMS), hvor der ses et sygdomsforløb med progressiv forværring. Den sidste gruppe, bestående af 15 % af de nydiagnosticerede, oplever ikke anfald. Her progredierer sygdommen langsomt uden pludselige forværringer og kaldes derfor Primær Progressiv Multipel Sklerose (PPMS). Det anderledes naturforløb bidrager til, at denne diagnose oftest først stilles, efter patienten er fyldt 50 år.

MS kan også kategoriseres yderligere, i forhold til om sygdommen er aktiv eller inaktiv [7]. Med aktivitet menes der anfald eller forværring, som identificeres klinisk eller radiologisk.



3.2 Nuværende behandling af attackvis multipel sklerose

MS er en uhelbredelig sygdom, og i attackvis MS er det overordnede behandlingsformål at begrænse varighed og intensitet af det akutte attack, at symptomlindre samt at reducere frekvens og intensitet af fremtidige attack. Målet er at begrænse funktionstab og øge patientens livskvalitet. Behandling af attackvis MS kan således inddeles i to kategorier: symptomlindrende behandling og sygdomsmodificerende behandling (disease modifying therapy, DMT).

I Medicinrådets behandlingsvejledning og lægemiddelrekommandation fra 13. marts 2019 [8,9] er lægemidlerne opdelt i hhv. første og anden linje ud fra bl.a. deres EMA-indikation og bivirkningsprofil. Det betyder, at man som førstelinjebehandling vælger et præparat med færrest mulige bivirkninger og reserverer de mest effektive og potentielt mest bivirkningstunge lægemidler, som er anbefalet, som andenlinjepreparater til patienter med størst sygdomsaktivitet eller patienter, hvor førstelinjebehandling viser sig ikke at være effektiv nok.

Fagudvalget ønsker at modificere den nuværende tilgang til behandling og opdeling af patientpopulationer. Tilgangen til behandlingen i denne behandlingsvejledning er beskrevet i afsnittene omkring behandlingsparadigmer og kriterier for høj sygdomsaktivitet (5.1 og 6.2).

Patienter, som potentielt kan behandles med natalizumab (klinisk spørgsmål 2 og 3), opdeles i dansk klinisk praksis yderligere efter, om de har antistoffer for John Cunningham virus (JCV) eller ej. Baggrunden for dette er, at behandling med især natalizumab i observationelle studier har vist at kunne medføre risiko for den dødelige sygdom progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), som forårsages af JCV, hvorfor lægemidlet er kontraindiceret til disse patienter.

3.3 Lægemidlerne

Tabel 3.1. Overblik over de lægemidler, der indgår i behandlingsvejledningen og har EMA-indikationen attackvis multipel sklerose

ATC-kode	Lægemiddel: Generisk navn (handelsnavn)	EMA-indikation	Godkendelsesår	Administration og dosering	Virkningsmekanisme
L04AA40	Cladribin (Mavenclad)	MAVENCLAD is indicated for the treatment of adult patients with highly active relapsing multiple sclerosis (MS) as defined by clinical or imaging features.	Date of first authorisation: 22 August 2017	1,75 mg/kg p.o. over to uger i år 1 og 2. Herefter ikke behov for cladribin i år 3 og 4.	Purinanalog, immunmodulerende middel. Den aktive metabolit akkumuleres intracellulært, hæmmer DNA-syntese og inducerer apoptose, hovedsageligt i T- og B-lymfocytter.



ATC-kode	Lægemiddel: Generisk navn (handelsnavn)	EMA-indikation	Godkendelsesår	Administration og dosering	Virkningsmekanisme
L04AX07	Dimethylfumarat (Tecfidera)	Tecfidera is indicated for the treatment of adult patients with relapsing remitting multiple sclerosis.	Date of first authorisation: 30 January 2014 Date of latest renewal: 20 September 2018	240 mg p.o. to gange dagligt.	Immunmodulerende.
L04AX09	Nyt lægemiddel Diroximel fumarate (US: Vumerity)	Vumerity is indicated for the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis (MS), to include clinically isolated syndrome, relapsing-remitting disease, and active secondary progressive disease, in adults.	Date of first authorisation 15 november 2021* Initial U.S. Approval: 2013		Immunmodulerende.
L04AA27	Fingolimod (Gilenya)	Gilenya is indicated as single disease modifying therapy in highly active relapsing remitting multiple sclerosis for the following groups of adult patients and paediatric patients aged 10 years and older: Patients with highly active disease despite a full and adequate course of treatment with at least one disease modifying therapy (for exceptions and information about washout periods see sections 4.4 and 5.1). or Patients with rapidly evolving severe relapsing remitting multiple sclerosis defined by 2 or more disabling relapses in one year, and with 1 or more Gadolinium enhancing lesions on brain MRI or a significant increase in T2 lesion load as compared to a previous recent MRI.	Date of first authorisation: 17 March 2011 Date of latest renewal: 16 November 2020	0,5 mg p.o. én gang dagligt	Sphingosin-1-fosfat-receptor-modulator



ATC-kode	Lægemiddel: Generisk navn (handelsnavn)	EMA-indikation	Godkendelsesår	Administration og dosering	Virkningsmekanisme
L04AA23	Natalizumab (Tysabri)	<p>Tysabri is indicated as single disease modifying therapy in adults with highly active relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS) for the following patient groups:</p> <p>Patients with highly active disease despite a full and adequate course of treatment with at least one disease modifying therapy (DMT) (for exceptions and information about washout periods see sections 4.4 and 5.1).</p> <p>or</p> <p>Patients with rapidly evolving severe RRMS defined by 2 or more disabling relapses in one year, and with 1 or more Gadolinium enhancing lesions on brain Magnetic Resonance Imaging (MRI) or a significant increase in T2 lesion load as compared to a previous recent MRI.</p>	<p>Date of first authorisation: 27th June 2006</p> <p>Date of latest renewal: 18th April 2016</p>	300 mg i.v. hver fjerde uge	Monoklonalt antistof, med blokerende virkning, der binder sig til integrin α 4-subuniten og blokerer migration over blod-hjerne-barrieren.
L04AA23	<p>Ny formulering</p> <p>Natalizumab (Tysabri)</p>	<p>Tysabri is indicated as single disease modifying therapy in adults with highly active relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS) for the following patient groups:</p> <p>Patients with highly active disease despite a full and adequate course of treatment with at least one disease modifying therapy (DMT) (for exceptions and information about washout periods see sections 4.4 and 5.1).</p> <p>or</p> <p>Patients with rapidly evolving severe RRMS defined by 2 or more disabling relapses in one year, and with 1 or more Gadolinium enhancing lesions on brain Magnetic Resonance Imaging (MRI) or a significant increase in T2 lesion load as compared to a previous recent MRI.</p>	<p>Date of first authorisation: 27th June 2006</p> <p>Date of latest renewal: 18th April 2016</p>	Subkutan.	Monoklonalt antistof med blokerende virkning, der binder sig til integrin α 4-subuniten.



ATC-kode	Lægemiddel: Generisk navn (handelsnavn)	EMA-indikation	Godkendelsesår	Administration og dosering	Virkningsmekanisme
L04AA36	Ocrelizumab (Ocrevus)	Ocrevus is indicated for the treatment of adult patients with relapsing forms of multiple sclerosis (RMS) with active disease defined by clinical or imaging features (see section 5.1).	Date of first authorisation: 8 January 2018	600 mg i.v. hver sjette måned.	Monoklonalt antistof med cytolytisk virkning rettet mod CD20, der overvejende er udtrykt på B-lymfocytter. Også kaldet "B-celle-depleterende" i behandlingsvejledningen.
L04AA52	Nyt lægemiddel Ofatumumab (Kesimpta)	Kesimpta is indicated for the treatment of adult patients with relapsing forms of multiple sclerosis (RMS) with active disease defined by clinical or imaging features.	Date of first authorisation: 26 March 2021	20 mg s.c. hver fjerde uge.	Monoklonalt antistof med cytolytisk virkning rettet mod CD20, der overvejende er udtrykt på B-lymfocytter. Også kaldet "B-celle-depleterende" i behandlingsvejledningen.
L04AA38	Nyt lægemiddel Ozanimod (Zeposia)	Zeposia is indicated for the treatment of adult patients with relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS) with active disease as defined by clinical or imaging features.	Date of first authorisation: 20 May 2020	0,92 mg p.o. én gang dagligt.	Sphingosin-1-fosfat-receptor-modulator, der blokerer lymfocytternes evne til at forlade lymfeknuderne.
L04AA31	Teriflunomid (Aubagio)	AUBAGIO is indicated for the treatment of adult patients and paediatric patients aged 10 years and older with relapsing remitting multiple sclerosis (MS) (please refer to section 5.1 for important information on the population for which efficacy has been established).	Date of first authorisation: 26 August 2013 Date of latest renewal: 28 May 2018	14 mg p.o. én gang dagligt.	Immunmodulerende.

* Opdateret i forhold til protokollen, hvor diroximel fumarate endnu ikke var godkendt i EMA.

4. Metoder

Denne litteraturgennemgang er udarbejdet med udgangspunkt i metoder beskrevet i Metodehåndbog for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme terapiområde, version 1.1, og er baseret på protokollen, som blev godkendt af Medicinrådet den 1. september 2021.

Medicinrådet bruger kliniske spørgsmål til at sammenligne effekt og sikkerhed af lægemidler til den samme patientgruppe. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af



patientgruppen (population) og af de lægemidler, Medicinrådet undersøger (interventioner og komparatorer), og af effektmålene.

Litteraturgennemgangen tager afsæt i de kliniske spørgsmål, der blev fastsat i protokollen, og fremgår af afsnit 4.1. Med udgangspunkt i disse har Medicinrådet foretaget en systematisk søgning efter og screening af litteratur, hvilket er beskrevet i afsnit 4.5. Ekstraktion af data for de valgte effektmål af de undersøgte lægemidler er beskrevet i afsnit 4.6, og de anvendte analyser er beskrevet i afsnit 4.8. Resultaterne for hvert klinisk spørgsmål danner grundlag for den endelige kliniske rækkefølge af lægemidler. Medicinrådet har desuden for hvert klinisk spørgsmål vurderet evidensens kvalitet (afsnit 4.7).

4.1 Kliniske spørgsmål

4.1.1 Klinisk spørgsmål 1 – moderat sygdomsaktivitet

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

Population

Behandlingsnaive patienter med **moderat** sygdomsaktivitet. Se overvejelser om høj og moderat sygdomsaktivitet og overvejelser om patienter med graviditetsønske.

Interventioner

De valgte interventioner er alle lægemidler, som har en indikation, der ikke er begrænset til attakvis MS med høj sygdomsaktivitet:

- Teriflunomid
- Dimethyl fumarate
- Diroximel fumarate
- Ocrelizumab
- Ozanimod
- Ofatumumab.

Komparator

Lægemidlerne vil blive sammenlignet indbyrdes.

Effektmål

Se afsnit 4.2.



4.1.2 Klinisk spørgsmål 2 – patienter med høj sygdomsaktivitet

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?

Population

Behandlingsnaive patienter med **høj** sygdomsaktivitet. Se overvejelser om høj og moderat sygdomsaktivitet og overvejelser om patienter med graviditetsønske.

Interventioner

Alle lægemidlerne er her inkluderet, undtaget teriflunomid og dimethyl fumarate (og diroximel fumarate), som i dansk klinisk praksis benyttes eller forventes benyttet til patienter med moderat sygdomsaktivitet:

- Natalizumab s.c.
- Natalizumab i.v.
- Ocrelizumab
- Ozanimod
- Ofatumumab
- Fingolimod
- Cladribin
- Rituximab (dette lægemiddel er inkluderet, da Medicinrådet ønsker at gennemgå evidensen for brug af rituximab til attackvis multipel sklerose. Rituximab vil ikke indgå i lægemiddelrekommandationen, da det ikke har EMA-indikationen attackvis multipel sklerose).

Komparator

Lægemidlerne vil blive sammenlignet indbyrdes.

Effektmål

Se afsnit 4.2.

4.1.3 Klinisk spørgsmål 3 – sygdomsaktivitet under behandling

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

Population

Patienter, som har modtaget sygdomsmodificerende behandling, og som har sygdomsaktivitet på denne.



Interventioner

Alle lægemidlerne er her inkluderet, undtaget teriflunomid og dimethyl fumarate (og diroximel fumarate), som i dansk klinisk praksis benyttes eller forventes benyttet til patienter med moderat sygdomsaktivitet:

- Natalizumab s.c.
- Natalizumab i.v.
- Ocrelizumab
- Ozanimod
- Ofatumumab
- Fingolimod
- Cladribin
- Rituximab (dette lægemiddel er inkluderet, da Medicinrådet ønsker at gennemgå evidensen for brug af rituximab til attackvis multipel sklerose. Rituximab vil ikke indgå i lægemiddelrekommandationen, da det ikke har EMA-indikationen attackvis multipel sklerose).

Oplysninger om lægemidlerne fremgår af Tabel 3.1, afsnit 3.3.

Komparator

Lægemidlerne vil blive sammenlignet indbyrdes.

Effektmål

Se afsnit 4.2.

4.1.4 Effektmål

Medicinrådet mener, at sammenligningen af lægemidlerne bedst bliver belyst af de effektmål, der er nævnt i Tabel 4.1.

Tabel 4.1. Effektmål. For hvert effektmål er angivet dets vigtighed, måleenhed og mindste klinisk relevante forskel

Effektmål	Vigtighed	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Vedvarende sygdomsforværring bekræftet efter 3 måneder (CDP3)	<i>Kritisk</i>	Andel patienter med en ændring i CDP bekræftet efter 3 mdr.	10 %-point *
Bivirkninger	<i>Kritisk</i>	Andel patienter, der oplever én eller flere alvorlige bivirkninger	3 %-point
		Gennemgang af bivirkningsprofil	Narrativ vurdering



Effekt mål	Vigtighed	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Årlig attackrate	Vigtig	Antal attacker pr. patient om året	0,1 attacker pr. patient pr. år
Kognitiv funktion	Vigtig	Andel patienter, som undgår en 10 %-points forværring på SDMT	10 %-point
MR	Vigtig	Andel patienter, som ikke har nye eller forstørrede (<i>enlarging</i>) T2-læsioner	10 %-point
Livskvalitet	Vigtig	Gennemsnitlig ændring i MSQOL54	0,5 SD

For alle effekt mål anvender Medicinrådet data med længst mulig opfølgningstid, medmindre andet er angivet.
*Se afsnittet "Protokolafvigelser"

Den mindste klinisk relevante forskel (MKRF) er defineret som den mindste absolutte forskel for effekt/bivirkninger, som vurderes at have en betydning for patienten, og/eller i klinisk praksis er afgørende for, om et lægemiddel er at foretrække frem for et andet. I behandlingsvejledningen inddrager Medicinrådet MKRF, hvor der ses signifikante relative forskelle mellem to eller flere lægemidler for at belyse størrelsesordenen af effekten, og om denne er klinisk relevant. I tilfælde, hvor MKRF ikke overskrides i sammenligningen af to eller flere lægemidler, kan disse som hovedregel ligestilles.

Helhedsvurdering

I Medicinrådets tidligere behandlingsvejledning blev rækkefølgen af lægemidler på de kliniske spørgsmål afgjort ved at afveje/sammenholde evidens for effekt, sikkerhed af lægemidlet og usikkerheder om datagrundlag.

Medicinrådet finder, at en lignende helhedsvurdering er aktuel i denne behandlingsvejledning. Overvejelser om balancen mellem effekt og sikkerhed vil være forskellige for patientpopulationer med moderat og høj sygdomsaktivitet.

Medicinrådet lægger stor vægt på tilgængelig evidens med lang opfølgningstid, da patienter med attackvis MS kan forventes at leve og få behandling i mange år efter diagnosen. Derfor vejer risiko for sjældne, men alvorlige bivirkninger også meget tungt i helhedsvurderingen.

Fagudvalget prioriterer bl.a. evidensgrundlaget (randomiserede studier eller registerstudier) ud fra muligheden for at foretage en helhedsvurdering af lægemidlerne med længst mulig opfølgningstid.



4.2 Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler

Medicinrådet har i protokollen beskrevet andre overvejelser, som kan have betydning for den kliniske rækkefølge af lægemidler. I dette afsnit er det beskrevet, hvordan Medicinrådet har håndteret at belyse disse overvejelser.

Der er ikke udført en systematisk litteratursøgning, men eksplorative søgninger og inddragelse af litteratur som fagudvalget har kendskab til. Fagudvalget har gennemgået forhold omkring patientværdier og præferencer, rebound-fænomener, graviditet og amning. Disse forhold har både betydning for rækkefølge af lægemidler og for efterlevelsesholdningen i anbefalingstabellerne.

4.3 Øvrige forhold vedrørende behandlingen

I protokollen er der beskrevet øvrige forhold vedrørende behandlingen af attackvis multipel sklerose, som skal indgå i behandlingsvejledningen. Der var ved udarbejdelse af protokollen fokus på at inddrage litteratur omkring seponering af behandling og at beskrive, om der er kriterier, som kan skelne mellem patienter med høj og moderat sygdomsaktivitet. Derudover indgår forhold omkring monitorering af behandling og skift mellem behandlinger.

Medicinrådet har ikke foretaget en systematisk søgning separat for de øvrige forhold. Der er foretaget eksplorative søgninger for høj sygdomsaktivitet og seponering af behandling. Fagudvalget inddrager derudover klinisk viden og erfaringer i beskrivelsen af de øvrige forhold samt litteratur identificeret under de systematiske søgninger samt ældre litteratur, som fagudvalget har kendskab til.

4.4 Klinisk sammenligningsgrundlag

Medicinrådet har udarbejdet et klinisk sammenligningsgrundlag, der beskriver doser og sammenligningsperiode for samtlige lægemidler i behandlingsvejledningen, og der vil efterfølgende blive udarbejdet en omkostningsanalyse. I behandlingsvejledningen indgår både lægemidler, som har været i brug i dansk klinisk praksis, før Medicinrådet blev oprettet, lægemidler, der er anbefalet af Medicinrådet, og lægemidler, som vurderes direkte i behandlingsvejledningen. Derfor vil Medicinrådet tage stilling til forholdet mellem effekt og omkostninger for det enkelte lægemiddel, når der udarbejdes en lægemiddelrekommandation. Medicinrådet kan vurdere, at et lægemiddel, som er indplaceret i behandlingsvejledningen, ikke skal anbefales i rekommandationen, hvis der ikke er et rimeligt forhold mellem effekt og omkostninger.

Medicinrådet har ønsket at vurdere samtlige lægemidler på en tidshorisont på fire år.



4.5 Litteratursøgning og udvælgelse af litteratur

4.5.1 Litteratursøgning

Medicinrådet har søgt efter primærartikler, der beskriver effekt og bivirkninger af de lægemidler, der indgår i protokollen. I søgningen indgik både randomiserede kontrollerede studier og registerstudier, som beskrevet i protokollen. Der blev udført én samlet søgning for lægemidler til samtlige kliniske spørgsmål.

Lægemiddelvirksomheder samt Scleroseforeningen har bidraget med litteratur, der indgik i mængden af screenet litteratur.

Der er desuden udført en eksplorativ (ikke-systematisk) søgning efter artikler, der beskriver kriterier for høj sygdomsaktivitet og seponering af sygdomsmodificerende behandling.

Primærartikler om effekt og bivirkninger af lægemidler

Litteratursøgninger efter RCT og registerstudier blev gennemført 15. februar 2022. Søgestrengene er angivet i bilag 1.

Søgningen for RCT-studier blev afgrænset tidsmæssigt til perioden fra august 2018 og frem samt sprogligt til publikationer på engelsk, dansk, svensk og norsk.

De anvendte standardfiltre til identifikation af randomiserede, kontrollerede forsøg var Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision) & Cochrane's Embase filter (years 1980 to 2008). Herudover er forsøg i dyr samt specifikke publikationstyper søgt ekskluderet vha. søgetermer.

Søgningen for registerstudier blev afgrænset geografisk til at inkludere studier fra følgende lande: Danmark, Sverige, Norge, Tyskland og Storbritannien og tidsmæssigt til perioden fra 2015 og frem. Conferenceabstracts er ekskluderet vha. søgetermen for denne publikationstype i Embase.

Lægemiddelfirmaer med tilladelse til at markedsføre de beskrevne lægemidler i Danmark blev inviteret til at indsende relevant litteratur. Sekretariatet modtog desuden et bidrag til litteratursøgningen fra Scleroseforeningen. Den indsendte litteratur blev screenet efter samme kriterier som artikler identificeret i litteratursøgningen.

4.5.2 Udvalgelse af litteratur

Primærartikler

Publikationer identificeret i søgningen blev screenet ved følgende kriterier:

Inklusionskriterierne var:

- Studier, der afrapporterer kliniske data i overensstemmelse med de kliniske spørgsmål.
 - Randomiserede kontrollerede studier



- Forlængelser af randomiserede kliniske studier (også studier, hvor randomiseringen er brudt)
- Registerstudier, primært skandinaviske.
- Abstracts indsendt af virksomheder blev inkluderet og kunne efterfølgende indgå i analysen, hvis de bidrog med oplysninger omkring effekt og bivirkninger af de relevante lægemidler på en længere tidshorison end de pivotale studier eller indeholdt relevant information om bivirkninger, som ikke var beskrevet i de pivotale studier.

Eksklusionskriterierne var:

- Sundhedsøkonomiske analyser
- Systematiske oversigtsartikler
- Editorials og letters mv.

To personer screenede uafhængigt af hinanden artikler på titel-abstractniveau. Uenighed om inklusion blev afklaret ved konsensus. Ved fortsat tvivl om egnethed blev artiklen screenet på fuldtekstniveau. Hver artikel blev læst på fuldtekstniveau af to personer. Tvivlsspørgsmål vedr. inklusion blev besluttet af tredjepart.

I første omgang blev samtlige potentielt relevante artikler og abstracts udvalgt. Disse blev vurderet yderligere af fagudvalget, og de artikler og abstracts, som indeholdt enten direkte sammenligninger mellem relevante lægemidler, ny information eller evidens, som var relevant for andre afsnit end de kliniske spørgsmål, blev inkluderet. Fagudvalget valgte at fokusere på nye RCT-studier og større registerstudier, som sammenlignede relevante interventioner med hinanden. Abstracts er kun i meget begrænset omfang blevet brugt til at supplere evidensgennemgangen.

4.6 Dataekstraktion

Data fra primærartikler blev ekstraheret uafhængigt af to personer. Ekstraktion af data blev foretaget på baggrund af effektmålene beskrevet i afsnit 4.1.3.

4.7 Kvalitetsvurdering af evidensen

To personer har uafhængigt af hinanden udarbejdet en vurdering af risk of bias for alle inkluderede RCT-studier ved hjælp af Cochrane Risk of bias tool 2.0. Herefter har de sammen lavet en endelig vurdering ved konsensus.



4.8 Databehandling og analyse

Tabel 4.2. Analysemetoder i de kliniske spørgsmål

Kliniske spørgsmål	Analysemetode	Argumentation
Klinisk spørgsmål 1	Trinvis proces Direkte sammenligning mellem dimethyl fumarate og diroximel fumarate (RCT) Dernæst direkte sammenligning mellem dimethyl fumarate og teriflunomid (oversigt over registerstudier)	Der er ikke direkte sammenligninger mellem samtlige relevante lægemidler. Udgangspunktet er en ligestilling mellem dimethyl fumarate og teriflunomid fra den tidligere behandlingsvejledning. En trinvis tilgang, baseret på direkte sammenligninger fra RCT-studier og registerstudier, er valgt. Se yderligere beskrivelse i afsnittet "tilgang til det kliniske spørgsmål".
Klinisk spørgsmål 2 og 3	Trinvis proces Direkte sammenligning efterfulgt af kvalitative sammenligninger	En netværksmetaanalyse vil have stor indirekthed og usikkerhed grundet forskelle i populationer og komparatorer i de kliniske studier. Udgangspunktet er en rangering af fire lægemidler (natalizumab, fingolimod, ocrelizumab og cladribin) i den tidligere behandlingsvejledning og to nye lægemidler (ozanimod og ofatumumab), som skal indplaceres. Dertil kommer rituximab, som kan indgå i behandlingsvejledningen men ikke i rekommandationen. Første trin var en vurdering af en direkte sammenligning (RCT) mellem natalizumab og fingolimod samt direkte sammenligninger fra registerstudier mellem lægemidlerne. De øvrige lægemidler er efterfølgende indplaceret én efter én.



Kliniske spørgsmål	Analysemetode	Argumentation
		Se yderligere beskrivelse i afsnittet "tilgang til det kliniske spørgsmål".

4.9 Protokolafvigelser

I forhold til protokollens terminologi og den tidligere behandlingsvejledning vil fagudvalget gerne indskærpe, at patienterne inddeles i to grupper, som kaldes "høj" og "moderat" sygdomsaktivitet, i stedet for at benytte betegnelserne høj og gennemsnitlig, eller første og anden linje. Kriteriet for at have moderat sygdomsaktivitet svarer til kriterierne for, at behandling sættes i gang, og kriterierne for høj sygdomsaktivitet er nærmere beskrevet i de relevante afsnit.

Fagudvalget har valgt ikke at vurdere ocrelizumab, ozanimod og ofatumumab til patienter med moderat sygdomsaktivitet, baseret på de nye kriterier for høj sygdomsaktivitet og fagudvalgets vurdering af, at sikkerhed er altafgørende for valg af behandling til patienter med moderat sygdomsaktivitet. Som beskrevet i afsnittet om overvejelser angående behandlingsparadigmer vil de nye kriterier for høj sygdomsaktivitet medføre, at flere patienter kan sættes i gang med såkaldt "tidlig højeffektiv behandling", men fagudvalget mener ikke, det skal gælde samtlige patienter.

Den identificerede litteratur har ikke givet mulighed for at gennemgå de kliniske spørgsmål pr. effektmål som beskrevet i protokollen. Tilgangen til vurderingerne og den trinvis proces er nærmere beskrevet i de relevante afsnit.

Fagudvalget har valgt at beskrive rebound-fænomener og forhold omkring graviditet og amning i afsnittet "andre overvejelser", da de har væsentlig betydning for valg mellem lægemidlerne.

Der blev ikke identificeret evidens, som gjorde det muligt at skelne mellem nydiagnosticerede patienter med høj sygdomsaktivitet og patienter med sygdomsaktivitet under behandling, hvad angår den kliniske rækkefølge af lægemidlerne. Medicinrådet har alligevel valgt at udarbejde anbefalingsboks separat for de to patientpopulationer, begrundet i at ny evidens kan medføre, at den kliniske rækkefølge vil ændre sig for én eller begge populationer i fremtiden.

Angående det kritiske effektmål "Vedvarende sygdomsforværring bekræftet efter 3 måneder (CDP3)" har fagudvalget i protokollen defineret en mindste klinisk relevante forskel på 10 %. Der indgår ikke data for effektmålet i behandlingsvejledningen, men fagudvalget ønsker i fremtidige vurderinger at revidere den mindste klinisk relevante forskel.



5. Resultater

I de følgende afsnit er den fundne litteratur, studiekarakteristika, resultater og den samlede kliniske rækkefølge af lægemidler for hvert klinisk spørgsmål beskrevet. Den kliniske rækkefølge af lægemidler bygger på en samlet vægtning af fordele og ulemper for effektmålene samt fagudvalgets andre overvejelser.

5.1 Overvejelser om behandlingsparadigmer

Fagudvalget har både i den tidligere behandlingsvejledning og i protokollen til denne behandlingsvejledning haft en række overvejelser omkring behandlingsparadigmer.

Det nuværende behandlingsparadigme i Danmark bygger på princippet om eskalation: Patienter behandles først med et lægemiddel fra gruppen af lægemidler til behandling af patienter med moderat sygdomsaktivitet. Det drejer sig i den tidligere behandlingsvejledning fra Medicinrådet om dimethyl fumarate, teriflunomid og en række injektionspræparater (interferoner og glatirameracetat). Hvis patienten stadig har sygdomsaktivitet på denne behandling, kan patienten behandles med et lægemiddel fra gruppen af lægemidler til behandling af høj sygdomsaktivitet. I den tidligere behandlingsvejledning fra Medicinrådet indgår natalizumab, fingolimod, ocrelizumab og cladribin samt alemtuzumab, som ikke er anbefalet [10]. En analyse af førstevalgspræparater til patienter med MS viste, at andelen af patienter, som startes på lægemidler til høj sygdomsaktivitet i forhold til lægemidler til moderat sygdomsaktivitet, har været støt stigende og var i 2018 på 15,7 % [11]. Tidligere har betegnelserne første- og anden linje været brugt i Medicinrådets behandlingsvejledning, men de benyttes ikke længere.

Et tilbagevendende diskussionsemne inden for behandlingen af attakvis MS er eksistensen af et muligt terapeutisk vindue. Dette er et tidspunkt tidligt i sygdomsforløbet, 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 [12]. Teorien er, at hvis patienterne får højeffektiv behandling tidligt i sygdomsforløbet, er det muligt at hæmme sygdomsprogression over lang tid. Der er væsentlige forskelle på kriterierne for behandlingseskalation i de europæiske lande [13].

Fagudvalget ønskede i protokollen at revidere den nuværende opdeling i patientpopulationer, hvilket er baggrunden for, at der er tre kliniske spørgsmål. Fagudvalget har opdelt patienterne i hhv. behandlingsnaive patienter og patienter med sygdomsaktivitet under behandling. Den første gruppe af patienter inddrages yderligere i patienter med moderat og høj sygdomsaktivitet. Fagudvalget vurderer, at patienter med sygdomsaktivitet under behandling pr. definition har høj sygdomsaktivitet.

I den systematiske litteratursøgning blev flere artikler fra skandinaviske registre identificeret. I et af studierne fra Det Danske Scleroseregister blev der identificeret 1.285 patienter, som i løbet af en periode på 17 år (1998-2015) skiftede behandling grundet sygdomsgennembrud på den igangværende behandling med et lægemiddel til moderat



sygdomsaktivitet. 542 skiftede til et andet lægemiddel fra samme gruppe, 743 skiftede til et lægemiddel til høj sygdomsaktivitet. Man fandt her evidens for, at dem der skiftede til behandling med et lægemiddel til høj sygdomsaktivitet, havde en 30 % risikoreduktion for nye angreb samt en længere angrebsfri periode, end dem der skiftede til et lægemiddel til moderat sygdomsaktivitet [14].

I et andet studie fra Det Danske Scleroseregister identificerede man 194 patienter, som i perioden fra 2001 og frem til 2018 blev opstartet med et lægemiddel til høj sygdomsaktivitet. De blev sammenlignet med 194 matchede fra den betydeligt større gruppe af patienter, som blev startet på et lægemiddel til moderat sygdomsaktivitet (6.333 patienter). Man fandt her en lavere risiko for 6 måneders EDSS-forværring og lavere risiko for første angreb efter behandlingsstart hos dem, der blev behandlet med et lægemiddel til høj sygdomsaktivitet fra begyndelsen [11].

I en sammenligning af det danske og svenske skleroseregister fra 2021, hvor man inkluderede alle patienter, som var mellem 18 og 55 år gamle, havde enten klinisk isoleret syndrom eller angrebsvis multipel sklerose og blev opstartet i et DMT i perioden 2013-2016, fandt man 2.700 svenske MS-patienter, som sammenlignedes med 2.161 danske MS-patienter. I den danske population blev 92,4 % startet med et lægemiddel til moderat sygdomsaktivitet i forhold til den svenske population, hvor tallet var på 65,5 %. Studiet indikerede, at der var en 29 % reduktion i bekræftet sygdomsforværring efter 24 uger i den svenske kohorte sammenlignet med den danske. Der er selvfølgelig forbehold ved sammenligning af registerdata fra to lande med forskellige behandlingsparadigmer, men forskellen i sygdomsforværring virker klinisk relevant og robust. Fagudvalget finder, at det er værd at bemærke, at ud af de 34,5 %, som startede behandling mod høj sygdomsaktivitet, så blev 17,9 % af patienterne startet i behandling med rituximab [15]. En mulig tolkning af dette studie er, at årsagen til, at flere patienter i Sverige havde længere tid til EDSS-forværring skyldtes, at de modtog tidlig, højeffektiv behandling.

I denne behandlingsvejledning præsenterer fagudvalget en række kriterier for høj sygdomsaktivitet, som vil medføre, at flere patienter end i den nuværende algoritme vil blive kategoriseret som havende høj sygdomsaktivitet ved diagnosen. Fagudvalget vurderer, at omkring halvdelen af de nydiagnosticerede patienter vil have høj sygdomsaktivitet ved de nye kriterier. Selvom behandlingsparadigmet stadig er eskalation, vil anbefalingerne i denne behandlingsvejledning altså medføre, at flere patienter vil få tilbudt tidlig, højeffektiv behandling (klinisk spørgsmål 2). Der vil stadig være en gruppe patienter med moderat sygdomsaktivitet, som fagudvalget finder, det er mest hensigtsmæssigt at behandle med lægemidler med en velkendt og fordelagtig sikkerhedsprofil (klinisk spørgsmål 1).

5.2 Klinisk spørgsmål 1

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



5.2.1 Tilgang til spørgsmålet

I protokollens kliniske spørgsmål indgår tre lægemidler (ocrelizumab, ofatumumab og ozanimod), der ikke tidligere har været benyttet til behandling af patienter med moderat sygdomsaktivitet i dansk klinisk praksis. Disse lægemidler har EMA-indikation til samtlige patienter med attackvis multipel sklerose.

Baseret på fagudvalgets nylige vurderinger af ozanimod og ofatumumab [16,17] og de nye kriterier for høj sygdomsaktivitet (se afsnit 6.2) vurderer fagudvalget, at disse tre lægemidler stadig skal være forbeholdt patienter med høj sygdomsaktivitet ved diagnositidspunktet eller sygdomsaktivitet under behandling. Derfor vil fagudvalget i det kliniske spørgsmål kun tage stilling til lægemidlerne dimethyl fumarate, diroximel fumarate og teriflunomid. Fagudvalget vil vurdere:

- *Er diroximel fumarate og dimethyl fumarate ligeværdige behandlinger?*

Diroximel fumarate bliver direkte indplaceret i Medicinrådets behandlingsvejledning, uden først at være vurderet som nyt lægemiddel. Dette sker på baggrund af en virkningsmekanisme, som forventes at svare til dimethyl fumarates, da den aktive metabolit er den samme for begge lægemidler [18]. Vurderingen sker på baggrund af EMAs EPAR [18] og to kliniske studier [19,20].

- *Er teriflunomid et ligeværdigt behandlingsalternativ sammenlignet med diroximel fumarate og dimethyl fumarate?*

Dimethyl fumarate og teriflunomid har været ligestillet i den tidligere behandlingsvejledning. Fagudvalget har ønsket at undersøge, om denne ligestilling fortsat er underbygget af data fra større registerstudier.

For injektionslægemidler til behandling af patienter med moderat sygdomsaktivitet (interferoner og glatiramer acetat) vil der ikke være en evidensgennemgang, da fagudvalget ikke har kendskab til ny evidens, og disse lægemidler kun anvendes til et fåtal af patienterne. Fagudvalget finder dog stadig, lægemidlerne er relevante i dansk klinisk praksis, f.eks. ved graviditetsønske. Ligestilling fra den tidligere behandlingsvejledning vil derfor blive overført til denne, og lægemidlerne fremgår af en separat anbefalingstabel.

5.2.2 Identifieret litteratur

Litteratursøgningen beskrives her samlet for alle kliniske spørgsmål, da der kun er foretaget én søgning.

På grund af ønsket om at udføre en helhedsvurdering af lægemidlerne blev et stort antal potentielt relevante studier, forlængelser af kliniske studier og registerstudier, udvalgt i fuldtekst-screeningen. De blev efterfølgende gennemgået af fagudvalget, og kun et mindre antal indgår i de kliniske spørgsmål eller behandlingsvejledningens øvrige afsnit.

I den systematiske litteratursøgning blev 1.118 artikler screenet på titel-abstract niveau, og 361 artikler screenet på fuldtekstniveau. Af disse blev 66 RCT-studier og 88 registerstudier udvalgt i første omgang. Se PRISMA-diagram i bilag 2.



Blandt de udvalgte artikler indgår både abstracts og ikke-randomiserede forlængelser af RCT-studier samt registerstudier fra forskellige europæiske lande. Artikler, som indeholdt direkte sammenligninger mellem relevante lægemidler, blev prioriteret af fagudvalget til at indgå i besvarelsen af de kliniske spørgsmål. Samlet set blev 3 RCT-studier udvalgt til at indgå i de kliniske spørgsmål. Registerstudier har bidraget med evidens til både de kliniske spørgsmål, andre forhold og øvrige overvejelser.

Fuldtekst RCT-studier som indgår:

- REVEAL (sammenligning af natalizumab og fingolimod), indgår i klinisk spørgsmål 2 og 3 [21]
- REFINE (sammenligning af natalizumab subcutan og iv), indgår i klinisk spørgsmål 2 og 3[22]
- EVOLVE-MS-2 (sammenligning af diroximel fumarate og dimethyl fumarate) [19], indgår i klinisk spørgsmål 1.

Ikke-randomiseret studie:

- EVOLVE-MS-1 (ikke randomiseret studie af diroximel fumarate) [20], indgår i klinisk spørgsmål 1.

Registerstudier som indgår i de kliniske spørgsmål eller andre afsnit:

- Tre studier fra Det Danske Scleroseregister til "Overvejelser om behandlingsparadigmer" [11,14,15]
- Studier fra det svenske skleroseregister indgår i evidensgennemgangen for rituximab under klinisk spørgsmål 2 og 3
- Registerstudier som sammenligner teriflunomid og dimethyl fumarate indgår i klinisk spørgsmål 1
- Ét studie, som sammenligner tre registerstudier af fingolimod og natalizumab indgår i klinisk spørgsmål 2 og 3
- Et studie fra Det Danske Scleroseregister, der beskriver effekten af ocrelizumab i dansk klinisk praksis, indgår i klinisk spørgsmål 2 og 3.

5.2.3 Studie- og populationskarakteristika

Se bilag 4 og 5 for karakteristika for de inkluderede RCT-studier.

5.2.4 Evidensens kvalitet

Primær litteratur

Medicinerådet har ikke anvendt GRADE til at vurdere kvaliteten af evidensen. Det skyldes, at der indgår både RCT og registerstudier, og fagudvalgets endelige indplaceringer bygger på en helhedsvurdering af lægemidlerne, hvori der indgår klinisk erfaring og et kvalitativt element.



Risk of bias er blevet vurderet for de inkluderede RCT-studier (se bilag 7).

Se også nærmere overvejelser omkring kvalitet og generaliserbarhed af registerstudier i afsnit 5.3.4.

5.2.5 Ækvivalens af diroximel fumarate og dimethyl fumarate

Da diroximel fumarate og dimethyl fumarate metaboliseres til den samme aktive metabolit, monomethyl fumarate, ved oral administration, og den farmakokinetiske sammenlignelighed er blevet påvist, forventes virkningsprofilerne at være sammenlignelige, og EMAs godkendelse beror derfor også på data fra 10 fase 1-studier samt tidligere DMF-studier (DIFINE og CONFIRM), og det konkluderes, at de to behandlinger er bioækvivalente.

De to kliniske studier, som undersøger effekt og sikkerhed ved diroximel fumarate, er beskrevet i tabel 4.3.

Tabel 4.3. Oversigt over EVOLVE-studier

Reference	Design	Population	Patienter, antal	Primære endepunkt
Wundes et al., 2021 [19,23] NCT03093324	5-ugers, dobbeltblindet og randomiseret fase 3-studie	Relapsing–remitting multiple sclerosis (RRMS)	DRF (462 mg x 2), N=253 DMF (240 mg x 2), N=251	Antal dage (relativt til eksponering) med IGSIS*-intensitetscore ≥ 2 i den samlede studie population.
Nairsmith et al., 2020 [20,24] NCT02634307	Enkeltarmet, fase 3-studie vedr. DRF administreret i op til 96 uger (igangværende)	Relapsing–remitting multiple sclerosis (RRMS)	N=1041	Evaluering af langtids-sikkerhed og tolerabilitet af DRF og dens HES-metabolit.

*IGSIS: Individual GI Symptom and Impact Scale.

I EVOLVE-MS-1 er den generelle sikkerhed vurderet, og EMA har vurderet denne ift. den kendte sikkerhedsprofil ved behandling med dimethyl fumarate. Derudover blev der i EVOLVE-MS-2 evalueret specifikt på mavetarm-tolerabilitet i en direkte sammenligning af DRF og DMF. EMA har vurderet, at sikkerhedsprofilen er sammenlignelig med DMF, og at der ikke er set nye sikkerhedsproblemer, som ikke allerede kendes ved behandling med DMF.

I EVOLVE-MS-2 blev mavetarm-tolerabilitet undersøgt ved brug af den individuelle gastrointestinale symptom- og påvirkningsskala (Individual GI Symptom and Impact Scale - IGSIS). Der blev evalueret forekomst, intensitet, indtræden, varighed og funktionspåvirkning af fem individuelle GI-symptomer (kvalme, opkastning, øvre abdominalsmerter, nedre abdominalsmerter og diarré). Resultaterne tyder på, at tolerabiliteten ift. mavetarm-systemet er bedre ved behandling med DRF end ved DMF, og at færre patienter stopper behandlingen pga. mavetarm-bivirkninger. EMA vurderer, at det på baggrund af EVOLVE-MS-2 ikke kan konkluderes, at forskellen ift. mavetarm-tolerabilitet mellem de to behandlinger er klinisk relevant.



IGISIS-score er ikke et effektmål, der indgik i Medicinrådets protokol, og fagudvalget vurderer ikke, der er dokumentation for, at der er klinisk betydningsfulde forskelle på dimethyl fumarate og diroximel fumarate. Denne vurdering er i overensstemmelse med EMAs.

Fagudvalget vurderer derfor på baggrund af de to EVOLVE-studier [19,20,23,24] og EMAs EPAR [18] for Vumerity (diroximel fumarate), at diroximel fumarate og dimethyl fumarate kan betragtes som ligestillet.

5.2.6 Ligestilling mellem fumaraterne og teriflunomid

Jævnfør afsnit 5.2.1 er dimethyl fumarate og teriflunomid ligestillet i Medicinrådets tidligere behandlingsvejledning. Fagudvalget har ved denne opdatering ønsket at undersøge, om denne ligestilling er underbygget af data fra større registerstudier. Der er søgt efter registerstudier, da der ikke findes direkte sammenlignende studier til at vurdere de to behandlinger overfor hinanden. I tabel 4.4 fremgår, hvilke registerstudier som er inddraget til at belyse det kliniske spørgsmål.

Tabel 4.4. Oversigt over registerstudier, som anvendes til at besvare kliniske spørgsmål vedr. ligestilling mellem fumarater og teriflunomid

Reference	Lægemidler	Endepunkter	Land
Hillert et al. 2022 [25]	Teriflunomid N=353 DMF N=353	Behandlingseffektivitet (persistence).	Sverige
Norborg et al. 2021 [26]	Teriflunomid N=169 DMF=185	Behandlingsophør.	Norge
Laplaud et al. 2019 [27]	Teriflunomid N=713 DMF=1057	Ved 1 og 2 år: relaps, stigning i T2-lesioner, stigning i "expanded disability status scale-score" (EDSS), årsag til behandlingsophør.	Frankrig
Buron et al. 2019 [28]	Teriflunomid N=1469 DMF=767	Effekt under behandling, behandlingsophør.	Danmark
Kalincik et al. 2019 [29]	Teriflunomid=614 DMF=782 Fingolimod=2332	Årlig relapsrate, kumulativ relaps-hazard, disability akkumulation, sygdoms forbedring under behandling, behandlingsophør.	Global
Braune et al. 2018 [30]	DMF: 388 TRF: 388	Tid til første relaps, årlig relapsrate, fordeling af relapsfri patienter ved 12 og 24 måneder, tid til indeks behandlingsophør og årsag til behandlingsophør.	Tyskland



Reference	Lægemidler	Endepunkter	Land
Muller et al. 2021 [31]	DMF=902 TFL=320	Tid til relaps og tid til 12 måneders bekræftet EDSS forværring.	Schweiz
Abstract			

Fagudvalget vurderer, at der er forskel mellem registerstudierne (fx tidsperiode for behandlingsopstart og endepunkter), som gør det svært at sammenligne resultaterne fra registerstudierne. Resultaterne fra de enkelte studier fremgår af tabel 4.5.

Tabel 4.5. Resultater fra registerstudier, som anvendes til at besvare kliniske spørgsmål vedr. ligestilling mellem fumarater og teriflunomid

Reference	Årstal for dataopgørelse	Resultater
Hillert et al. 2022 [25]	2019	Behandlingsophør: HR: 1,12; 95 % CI: 0,91–1,39 (reference: teriflunomid) Årlig relapsrate (ARR): DMF (0,07; 95 % CI = 0,05-0,10) og teriflunomid (0,09; 95 % CI = 0,07-0,12) Tid til første relaps under behandling: HR: 0,78; CI 95 %: 0,50-1,21. Sygdomsforværring: HR: 0,55; 95 % CI: 0,27-1,12 Bekræftet sygdomsforbedring ved 6 måneder: HR: 1,17; 95 % CI: 0,57-2,36
Norborg et al. 2021 [26]	2018	Behandlingsophør pga. behandlingssvigt: Adjusted HR: 0,62, 95 % CI: 0,39–0,99 (til fordel for DMF) Behandlingsophør pga. bivirkninger: HR: 0,71, 95 % CI: 0,45-1,07).
Laplaud et al. 2019 [27]	2014-2016	Confounder-justeret fordeling af patienter med mindst én relaps efter 1 år (DMF vs. TRF): OR: 0,92, 95 % CI: 0,73-1,16). Efter 2 år var den tilsvarende OR: 0,96, 95 % CI: 0,78-1,19). MRI-baseret effektmål tydede på, at bedre effekt ved DMF-behandlede patienter. Behandlingsophør pga. behandlingssvigt efter 1 år (DMF vs. TRF): OR: 0,82, 95 % CI: 0,53-1,28. Efter 2 år var den tilsvarende OR: 0,54, 95 % CI: 0,41–0,74. (Færre stopper med DMF end TRF). Behandlingsophør pga. bivirkninger eller intolerance: OR: 1,37, 95 % CI: 1,04-1,81 (DMF mindre tolereret end TRF).



Reference	Årstal for dataopgørelse	Resultater
Buron et al. 2019 [28]	2018	<p>Justeret årlig relapsrate (ARR): TFL: 0.16, 95 % CI: 0,13-0,20) og DMF: 0,09, 95 % CI: 0,07-0,12. Relapsratio (DMF/TRF): 0,58, 95 % CI: 0,46-0,73.</p> <p>DMF havde en højere relapsfri-overlevelse ved 48 måneder end ved behandling med TRF.</p> <p>Behandlingsophør pga. sygdomsfrembrud var 10,2 % (95 % CI: 7,6 % - 12,8 %) ved behandling med DMF, og 22,1 % (95 % CI: 19,2 % - 25,0 %) ved TRF.</p> <p>En subgruppe analyse vedr. ARR hos patienter med tilgængelige baseline MRI T2-læsioner rapporterede enslydende resultater efter justering.</p>
Kalincik et al. 2019 [29]	2006-2017	<p>ARR: DMF: 0,19, 95 % CI: 0,15-0,23 og TRF: 0,22, 95 % CI: 0,18-0,26. Kumulativ HR 0,86, 95 % CI: 0,64-1,14.</p> <p>Disability akkumulation: HR 1,02, 95 % CI: 0,60 to 1,76) og forbedring: HR 1,26, 95 % CI: 0,58 to 2,74).</p> <p>Behandlingsophør: HR 0,95, 95 % CI: 0,74 to 1,20.</p>
Braune et al. 2018 [30]		<p>Tid til første relaps: HR 0,564, 95 % CI: 0,363-0,875 (parvis sammenligning) (til fordel for DMF).</p> <p>ARR: DMF: 0.117, 95 % CI: 0,088–0,156 og TRF: 0,215, 95 % CI: 0,174–0,266. RR: 0,546, 95 % CI: 0,387–0,771 (til fordel for DMF).</p> <p>Tid til index behandlingsophør: HR: 1,124, 95 % CI: 0,834-1,515.</p>
Muller et al 2021 [31]	2020	<p>Tid til relaps: vægtet analyse: HR 0,75, 95 % CI: 0,58–0,98 (til fordel for DMF.).</p> <p>Abstract</p> <p>Tid til EDSS forværring (uvægtet): HR 0,58, 95 % CI: 0,39–0,84 (til fordel for DMF).</p> <p>Hos patienter som skiftede fra DMF til TRF (eller omvendt) (n=80), var tid til relaps længere ved behandling med DMF end TRF, HR 0,38, 95 % CI: 0,18–0,80, uanset behandlingsrækkefølge.</p>

Fagudvalget vurderer, at resultaterne i registerstudierne ikke entydigt peger i én retning. Det er derfor fagudvalgets vurdering, at resultaterne ikke kan anvendes til at konkludere, at behandlingerne ikke længere bør være ligestillet, hvorfor fagudvalget bibeholder den tidligere ligestilling mellem fumaraterne og teriflunomid ved behandling af patienter, som ikke tidligere har fået sygdomsmodificerende behandling, og som har moderat sygdomsaktivitet. Fagudvalget vurderer dog, der er indikationer for, at dimethyl fumarate kan være et mere effektivt lægemiddel, og ønsker at revurdere ligestillingen igen næste gang, behandlingsvejledningen opdateres.



5.2.7 Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler

5.2.7.1 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 (<https://neuro.dk/wordpress/nnbv/>). Behandling op til og under graviditet eller amning forudsætter en konkret vurdering af, at fordelene af behandling frem til konception er større end ulemperne.

Fagudvalget ønsker her ikke at lave en uddybende gennemgang af området, men vil fremhæve de overvejelser omkring behandling af fertile kvinder, som kan få betydning for valg mellem lægemidlerne og den kliniske rækkefølge.

Interferon beta-1a

Injektionspræparater til behandling af patienter med moderat sygdomsaktivitet indgår ikke i de kliniske spørgsmål i behandlingsvejledningen, da de ikke længere bruges som standardbehandling i dansk klinisk praksis. De bliver dog benyttet til nogle patientgrupper, heriblandt kvinder med graviditetsønske her og nu, da behandling med interferon beta 1-a kan benyttes under graviditet og amning uden øget risiko.

Teriflunomid

Teriflunomid er generelt kontraindiceret hos gravide og ammende, og kvinder i den fertile alder skal anvende sikker antikonception under og efter behandlingen, så længe plasmakoncentrationen af teriflunomid er over 0,02 mg/l [32]. Grundet denne kontraindikation er Medicinrådets anbefalinger til populationen i klinisk spørgsmål 1 delt op i to anbefalingstabeller, hvor teriflunomid ikke er anbefalet til kvinder med graviditetsønske.

Dimethyl fumarate

Dimethyl fumarate har kortere halveringstid end teriflunomid. Ifølge produktresuméet bør lægemidlet ikke anvendes under graviditeten og til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker antikonception. Dimethyl fumarate bør kun anvendes under graviditet, hvis det er strengt nødvendigt, og den potentielle fordel for kvinden opvejer den potentielle risiko for fosteret. Det skal besluttes, om amning eller behandling med dimethyl fumarate skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen [33].

Diroximel fumarate

Der er ingen eller meget begrænsede data for lægemidlet. Ifølge produktresuméet bør det ikke anvendes til gravide eller kvinder i den fertile alder, som ikke anvender antikonception. Under amning kan risiko for spædbarnet ikke udelukkes [34].

5.2.7.2 Patientværdier og referencer

Der er i forbindelse med udarbejdelsen af denne behandlingsvejledning ikke foretaget en systematisk litteraturgennemgang angående patientværdier og præferencer. I det



følgende tages udgangspunkt i patientrepræsentanter og klinikere i fagudvalgets viden og erfaringer samt i to internationale, systematiske reviews, omhandlende MS-patienters værdier og præferencer mht. medicin fra hhv. 2016 [35] og 2020 [36], en dansk spørgeskemaundersøgelse foretaget af VIVE [37] samt et dansk fokusgruppetudie [38].

Patientrepræsentanterne i fagudvalget påpeger, at de vigtigste behandlingsmål for patienterne er at bremse sygdommen (undgå sygdomsforværring og attacker) og undgå bivirkninger så vidt muligt – ikke mindst de alvorlige, hvilket også fremgår af litteraturen.

Litteraturen peger på, at administrationsform har en vis betydning for patienterne, og at de fleste patienter foretrækker oral behandling frem for injektioner og intravenøs behandling. Af den danske undersøgelse af MS-patienters holdninger og ønsker til medicin, foretaget af VIVE i 2017 blandt 824 personer med MS, fremgik det, at 81 % af patienterne, som var eller tidligere havde været i DMT-behandling, foretrak tabletter som administrationsform frem for injektion eller intravenøs behandling [37]. Ligeledes viser det systematiske review fra 2020 om MS-patienters behov og ønsker til medicin, at de studier, som undersøger præferencer mht. administrationsform blandt MS-patienter, alle finder, at oral administration foretrækkes frem for injektion eller intravenøs behandling [36]. Af fokusgruppetudiet fremgik det, at patienter i visse tilfælde foretrak at understøtte deres kortsigtede livskvalitet frem for deres langsigtede livskvalitet, f.eks. ved at afvise enhver injektionsform på grund af frygt for nåle eller foretrække mindre hyppig administrationsfrekvens på trods af risiko for sjældne, men fatale bivirkninger såsom PML [38].

De systematiske reviews samt fokusgruppeinterviewet indikerer, at der kan være forskel på præferencer, samt hvor store risici for bivirkninger, patienter med MS er villige til at løbe, for at opnå en ønsket effekt. Det systematiske review fra 2020 indikerer bl.a., at accepten af mulige alvorlige bivirkninger kan være højere blandt ældre patienter og patienter, som har haft sygdommen i længere tid [36]. Omvendt fremgik det af fokusgruppetudiet, at patienter med længere sygdomserfaring var mindre accepterende overfor bivirkninger, der påvirkede hverdagens livskvalitet [38]. Det systematiske review fra 2016 om MS-patienters forståelse og præferencer for risici og fordele ved sygdomsmodificerende behandling beskrev, at der var tendens til, at mænd, patienter med funktionsnedsættelser og patienter, der allerede tog effektiv og mere bivirkningstung medicin, var mere risikovillige, hvad angår alvorlige bivirkninger [35]. Dette review viste desuden en tendens til, at patienter var åbne for at øge behandlingsrisici, hvis behandlingen medførte store reduktioner i attackrater, længere udskydelse af sygdomsprogression, og hvis DMT kunne administreres oralt.

Det danske fokusgruppetudie indikerer, at det vigtigste for patienterne er effektiv behandling. Patienters præferencer for DMT blev dog modereret af bivirkninger og administration, såfremt dette påvirker patienternes oplevede livskvalitet [38]. Fokusgruppetudiet fandt desuden, at patienter, der for nyligt er diagnosticerede, foretrak at være mindre aktive i valg af DMT end patienter med mere sygdomserfaring. Patienterne med længere sygdomserfaring forklarede, at de over tid involverede sig mere aktivt i behandlingsvalg. Uanset dette ønskede de fleste patienter at være informeret om behandlingsmuligheder og samtidig få en klar anbefaling fra den behandlingsansvarlige neurolog.



Samlet set tyder det altså på, at præferencer ift., hvilke og hvor mange bivirkninger der er acceptable for patienterne, er meget individuelle og kan afhænge af forskellige bagvedliggende faktorer. Derfor understreger fagudvalget, at patientinddragelse og fælles beslutningstagning er afgørende for at sikre, at patienter har tilstrækkelig viden om fordele og ulemper ved deres medicinske behandlingsmuligheder. Denne pointe fremhæves også i litteraturen [35,38].

I denne sammenhæng påpeger fagudvalget også, at oplysning og dialog kan være særlig væsentligt i gruppen af nydiagnosticerede patienter, da det kan være vanskeligt for patienter, som endnu ikke har oplevet væsentlige konsekvenser af sygdommen at forstå behovet for tidlig igangsætning af behandling for at undgå attacker og funktionsnedsættelser i fremtiden.

Endelig ønsker fagudvalget at understrege vigtigheden af, at flere forskellige præparater er tilgængelige med forskellige virknings-, bivirkningsprofiler og administrationsformer. Efterlevelseshøjden i behandlingsvejledningen giver plads til, at der kan tages individuelle hensyn til patientpræferencer.

Opsummeret mener fagudvalget, på baggrund af patienternes værdier og præferencer, at der i behandlingen skal tages hensyn til følgende:

- Ud over at behandlingen skal have bedst mulig effekt og mindst mulige bivirkninger, er det vigtigt for mange patienter, at behandlingen er så lidt indgribende i hverdagen som muligt.
- Patienten skal være velinformeret om behandlingsmulighederne, og patienten skal (hvis patienten ønsker det) inddrages i beslutningen om, hvilken behandling der skal sættes i værk (fælles beslutningstagning).
- Så mange behandlingsmuligheder som muligt skal være tilgængelige, så der kan tages individuelle hensyn til den enkelte patients præferencer for behandling.

5.2.8 Samlet klinisk rækkefølge af lægemidler

I nedenstående afsnit er det beskrevet, hvordan resultaterne vedr. effekt og sikkerhed, kvaliteten af evidensen samt andre overvejelser er omsat til en samlet klinisk rækkefølge af lægemidler for det kliniske spørgsmål.

I tabellerne er angivet vedligeholdelsesdosis. Medicinrådet gør opmærksom på, at der anvendes en opstartsdosis for præparaterne dimethyl fumarate og diroximel fumarate. Opstartsdoser fremgår af det kliniske sammenligningsgrundlag, som findes i Medicinrådets evidensgennemgang, bilag 6.



Tabel 1.1. Medicinrådets 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	

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

Tabel 1.2. 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

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

Der er ikke foretaget en evidensgennemgang for injektionspræparater til behandling af patienter med moderat sygdomsaktivitet, men ligestilling fra den tidligere behandlingsvejledning er videreført og lægemidlerne angivet i en separat tabel.



Tabel 1.3. Medicinrådets kliniske rækkefølge af lægemidler til 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	

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

5.3 Klinisk spørgsmål 2 og 3

Da de samme interventioner bliver vurderet i de to spørgsmål, og litteraturen generelt ikke opdeler patienter i de to populationer, vil evidensen blive gennemgået samlet. Først i afsnittet om andre overvejelser og klinisk rækkefølge vil overvejelserne for de to spørgsmål adskille sig.

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?

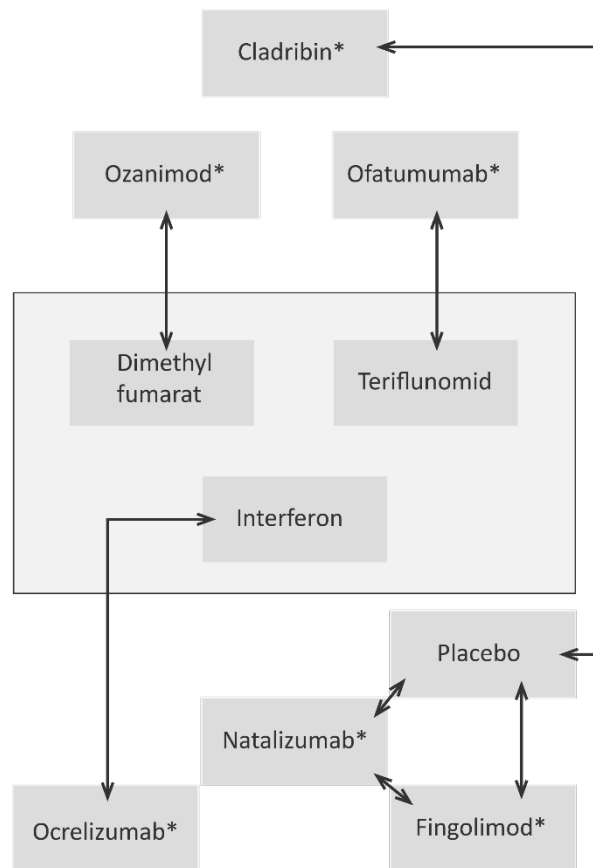
Og

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



5.3.1 Tilgang til spørgsmålet

Lægemidlerne til behandling af patienter med høj sygdomsaktivitet er godkendt gennem en årrække, hvor antallet af tilgængelige lægemidler, diagnosekriterier og tilgang til behandlingen har ændret sig. Derfor er der forskelle i patientpopulationer og komparatorer i de randomiserede, kontrollerede kliniske studier. Sekretariat og fagudvalg har vurderet, at en netværksmetaanalyse ikke vil være den bedste tilgang, da usikkerheden omkring sammenligningerne mellem de relevante lægemidler vil være meget stor, grundet indirekthed. Netværket er skitseret i figur 1.



Figur 1 viser de lægemidler, som har indikation til patienter med høj sygdomsaktivitet markeret med *. I den midterste boks er komparatorer fra gruppen af lægemidler til patienter med moderat sygdomsaktivitet vist

I stedet er der valgt en mere kvalitativ tilgang, hvor både randomiserede kontrollerede studier og registerstudier kan indgå i vurderingen, og fagudvalget vil som beskrevet i protokollen lægge stor vægt på en helhedsvurdering af lægemidlerne. Da fagudvalget allerede har vurderet samtlige lægemidler i en behandlingsvejledning og/eller i en proces for nye lægemidler, vil der i evidensgennemgangen blive lagt vægt på, om ny evidens kan eller ikke kan ændre fagudvalgets tidligere vurderinger.

Fagudvalget har i første trin genbesøgt sammenligningen af natalizumab og fingolimod, fra den tidligere behandlingsvejledning fra 2018 [10]. Dengang kunne de statistiske



analyser ikke vise forskelle mellem lægemidlerne, men fagudvalget vurderede ud fra en helhedsvurdering, at natalizumab var det bedste lægemiddel hvad angik forhold mellem effekt og bivirkninger.

Nu inkluderes ny evidens fra både RCT og registerstudier og sammenholdes med den væsentlige kliniske erfaring med lægemidlerne, der er opbygget i Danmark.

Fagudvalget har derefter vurderet lægemidlerne rituximab, ocrelizumab, ofatumumab, ozanimod og cladribin hver for sig og indplaceret dem i forhold til natalizumab og fingolimod. Indplacering skete på baggrund af evidensen, som indgik i den tidligere behandlingsvejledning, ny evidens og klinisk erfaring. Igen var en helhedsvurdering af lægemidlernes effekt og bivirkninger et væsentligt element.

5.3.2 Identificeret litteratur

Se beskrivelsen under klinisk spørgsmål 1 (afsnit 5.2.2).

5.3.3 Studie- og populationskarakteristika

Beskrivelser af studie- og populationskarakteristika for de to identificerede registerstudier REVEAL og REFINE findes i bilag 4 og 5.

5.3.4 Evidensens kvalitet

Primær litteratur

Medicinrådet har ikke anvendt GRADE til at vurdere den samlede kvalitet af evidensen. Det skyldes, at der indgår både randomiserede kliniske studier og registerstudier i evidensgennemgangen, og fagudvalgets endelige indplaceringer bygger på en helhedsvurdering af lægemidlerne, hvori der også indgår klinisk erfaring og et kvalitativt element.

Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav for sammenligningen mellem samtlige lægemidler i de kliniske spørgsmål. De skyldes, at lægemidlerne ikke er sammenlignet direkte med hinanden i kliniske studier, og indirekte statistiske analyser vil være forbundet med så væsentlige forbehold, at de ikke er udført (se figur 1). Der er dog betydelige mængder evidens for effekten af sygdomsmodificerende behandling af patienter med multipel sklerose og stort kendskab til sikkerhedsprofiler for de lægemidler, der har været anvendt i klinisk praksis i flere år. Den meget lave evidenskvalitet handler altså om lægemidlernes indbyrdes placering og skal ikke tolkes som usikkerhed angående om, hvorvidt sygdomsmodificerende behandling har effekt eller medfører risiko for bivirkninger.

Risk of bias er blevet vurderet for de inkluderede randomiserede kliniske studier (se bilag 7).

Overvejelser om kvalitet og generaliserbarhed af registerstudier

Medicinrådet har i denne behandlingsvejledning valgt at lade registerstudier indgå i evidensgennemgangen. Det skyldes et stort ønske om data med længere opfølgningstid,



end der er tilgængeligt i de randomiserede kliniske studier. Da attackvis MS er en sygdom, patienterne lever længe med og er i behandling for i mange år, er det længere tidsperspektiv i registerstudierne af væsentlig betydning for at vurdere effekt, sikkerhed og patientpræferencer.

I evidensgennemgangen er fagudvalget opmærksom på, der kan være flere kilder til bias ved at inkludere data fra registerstudier. Først og fremmest er patienterne ikke randomiseret til den behandling, de modtager, og de kliniske overvejelser, der ligger til grund for valg af behandling, kan således hænge sammen med prognose og behandlingseffekt og dermed introducere bias. Den manglende randomisering imødegås typisk med enten justering, matching eller vægtning, således at patienter forsøges at gøres sammenlignelige.

I studier, hvor data fra flere registre indgår, som i sammenligningen mellem danske og svenske registerdata (indgår i afsnittet "Overvejelser om behandlingsparadigmer"), kan der være forskelle i opfølgning og registrering af data. Således monitoreres de danske patienter oftere end de svenske, hvilket studiets forfattere har prøvet at justere for [15]. Man kan dog ikke udelukke, at resultaterne delvist kan forklares ved residual confounding.

Et andet studie, som sammenligner data fra tre forskellige registre, viser væsentlig heterogenitet [39], hvor de danske resultater er væsentlig forskellige fra resultaterne fra de andre databaser. Der er færre kvinder i det danske studie og anderledes fordeling af sygdomsaktivitet og antal attacker i 12 måneder inden baseline. I analyserne er der brugt propensity score vægtning med samme vægtning for alle effektmål, men det er ikke nødvendigvis de samme faktorer, som er væsentlige for alle effektmål, hvorfor vægtningen ikke nødvendigvis er optimal.

Da der således er flere forbehold i analyserne i registerstudierne, har fagudvalget valgt alene at bruge registerstudierne til at supplere analyser fra randomiserede studier og give substans til fagudvalgets kliniske erfaringer. I særdeleshed så giver registerstudierne input til langtidseffekterne, som de randomiserede kliniske studier ikke kan give.

5.3.5 Resultater for sammenligning mellem natalizumab og fingolimod

REVEAL studiet er et fase 4-studie, hvor patienterne blev randomiseret 1:1 til intravenøs natalizumab 300 mg hver 4. uge eller oral fingolimod 0,5 mg en gang om dagen i op til 52 uger. Der indgik både kliniske og radiologiske effektmål, men studiet blev afsluttet før tid grundet problemer med inklusion af patienter. Der var planlagt inklusion af mere end 500 patienter. Derfor er der ikke rapporteret data for det primære effektmål, og øvrige effektmål skal tolkes med varsomhed (se også bilag 7 for risk of bias).

Tabel 5.2. Resultater fra REVEAL studiet

	Natalizumab	Fingolimod
N	54	54



	Natalizumab	Fingolimod
Antal dage i behandling, median (range)	197 (1-364)	172 (1-362)
Årlig attackrate (95 % CI)	0,02 (0,0 – 0,13)	0,2 (0,11-0,37)
Antal patienter med nye eller forstørrede T2-læsioner	6/15 (40 %)	10/16 (65,5 %)
Antal patienter med alvorlige bivirkninger	0	2 (migræne med aura og sekundært AV-blok)

Der er ikke data for effektmålene vedvarende sygdomsforværring, kognitiv funktion eller livskvalitet. Samlet vurderer fagudvalget, at REVEAL er et mindre studie, og der mangler data fra flere effektmål samt at opfølgningstiden er meget kort, og data skal tolkes med stor varsomhed grundet risiko for bias.

Data indikerer dog bedre effekt af natalizumab end fingolimod på både kliniske (attackrate) og radiologiske effektmål.

Sammenligning af natalizumab og fingolimod, registerstudier

Begge lægemidler har haft markedsføringstilladelse i mange år, og der eksisterer en stor mængde registerstudier, der forsøger at sammenligne den kliniske effekt. Disse skal tolkes med væsentlige forbehold, især for confounding angående valg af behandling (se afsnit 5.3.4). Den systematiske litteratursøgning identificerede flere registerstudier. Fagudvalget har udvalgt en oversigtsartikel, der beskriver resultater fra tre registre; Det Danske Scleroseregister, et fransk register og det internationale MSBase [39]. Resultaterne fra de originale studier er heterogene, idet det de danske registerdata ikke viser forskelle mellem fingolimod og natalizumab hvad angår attackrate, mens behandling med natalizumab var korreleret til lavere årlig attackrate i de andre registre. Når resultaterne fra de tre studier bliver pooled, reducerer natalizumab risikoen for attack og øger sandsynligheden for sygdomsforbedring. Studiets forfattere forklarer heterogeniteten med forskelle i studiepopulationerne i de tre registre.

Fagudvalget er enige i studiets konklusion af, at de samlede resultater indikerer bedre effekt af natalizumab end fingolimod, men at resultaterne skal tolkes med væsentlige forbehold.

Vurdering af sikkerhedsprofiler for natalizumab og fingolimod

Allerede ved udarbejdelsen af Medicinrådets tidligere behandlingsvejledning var der meget evidens og stor klinisk erfaring med sikkerhedsprofilerne og håndtering af bivirkning for natalizumab og fingolimod [10]. Dengang vurderede fagudvalget, at natalizumab har den mest gunstige sikkerhedsprofil for patienter, der er JCV-negative. Siden har der været kommunikation fra EMA om sikkerheden af fingolimod, fra 2019 angående graviditet [40] og fra 2020 angående risiko for leverskade [41]. Fagudvalgets



vurdering af sikkerhedsprofilen for natalizumab er uændret, mens der er flere bekymringer angående fingolimod end ved udarbejdelsen af den seneste behandlingsvejledning.

I tabel 5.3 ses en opsummering af fagudvalgets vurdering af lægemidlernes sikkerhed.

Samlet vurdering

Der er klinisk relevante forskelle mellem de to lægemidler, alle i natalizumabs favør.

Baseret på RCT-data og registerstudier er der evidens for bedre klinisk effekt af natalizumab på kliniske og radiologiske effektmål.

Bivirkningsprofilen for natalizumab er fordelagtig for JCV-negative patienter.

Der er andre overvejelser (graviditetsønske og rebound) som også gør, at natalizumab er et fordelagtigt lægemiddel for patienterne sammenlignet med fingolimod. Fagudvalget vurderer, at natalizumab skal placeres i kategorien "anvend", mens der er så mange bekymringer for fingolimod angående effekt, sikkerhed og andre overvejelser, at lægemidlet placeres i kategorien "anvend ikke rutinemæssigt".

Natalizumab i.v. og s.c.

REFINE er et eksplorativt dosis-studie, hvor patienter med attakvis MS blev randomiseret til 6 forskellige regimer af intravenøs eller subkutan natalizumab. Studiets primære endepunkt var radiologisk (antal læsioner på MR-scanning ved 60 uger) [22].

På baggrund af studiet har EMA vurderet, at effekten af 300 mg s.c. natalizumab hver 4. uge svarer til effekten af 300 mg i.v. natalizumab hver 4. uge. EMA gør opmærksom på, der ikke er data for risikoen for PML for patienter som behandles med subkutan natalizumab, og at der er inkomplet information angående neutraliserende antistoffer og hypersensibilitet [42].

På baggrund af REFINE studiet og EMAs godkendelse af subkutan natalizumab vurderer fagudvalget, at de to administrationsformer kan betragtes som ligestillede.

Rituximab

Dette lægemiddel er inkluderet i litteraturgennemgangen, da Medicinrådet ønsker at gennemgå evidensen for brug af rituximab til attakvis multipel sklerose. Rituximab vil ikke indgå i Medicinrådets anbefaling eller lægemiddelrekommandation, da det ikke har EMA-indikationen attakvis multipel sklerose. I den tidligere behandlingsvejledning indgik rituximab på tilsvarende vis, men der blev ikke identificeret litteratur om rituximab, som levede op til inklusionskriterierne for at indgå i analyserne (tidshorisonten i det randomiserede studie var for kort).

Den systematiske litteratursøgning identificerede ni artikler og abstracts omhandlende rituximab, primært registerstudier fra det svenske skleroseregister. Den nedenstående tabel opsummerer studierne, og hvilke afsnit af behandlingsvejledningen de indgår i:

**Tabel 5.2. Studier af rituximab**

	Emne og lægemidler	Kilde	Indgår i afsnit
Alping et al. [43]	Skift fra natalizumab til rituximab eller fingolimod	Det svenske skleroseregister (abstract)	Øvrige forhold (skift af behandling)
Alping et al. [44]	Kræftisiko hos patienter behandlet med natalizumab, fingolimod og rituximab	Det svenske skleroseregister	Helhedsvurdering af de relevante lægemidler, klinisk spørgsmål 2 og 3
Boremalm et al. [45]	Effekt af natalizumab, fingolimod og rituximab som eskalationsbehandling	Det svenske skleroseregister	Klinisk spørgsmål 2 og 3
Dunn et al. [46]	Anti-drug antibodies hos patienter behandlet med rituximab	Det svenske skleroseregister	Øvrige forhold
Frisell et al.	Hjertekarsygdom hos patienter behandlet med rituximab	Det svenske skleroseregister (abstract)	Klinisk spørgsmål 2 og 3
Juto et al. [47]	Rebound hos patienter behandlet med rituximab	Det svenske skleroseregister	Øvrige forhold, skift og seponering
Luna et al. [48]	Infektionsrisiko hos patienter behandlet med natalizumab, fingolimod og rituximab	Det svenske skleroseregister	Helhedsvurdering af de relevante lægemidler, klinisk spørgsmål 2 og 3
Razaz et al. [49]	Sygdomsaktivitet i graviditet og postpartum hos kvinder som stoppede behandling med rituximab og natalizumab	Det svenske skleroseregister	Øvrige forhold, graviditet og amning
Salzer et al. [50]	Effekt og sikkerhed af rituximab	Det svenske skleroseregister	Helhedsvurdering af de relevante lægemidler, klinisk spørgsmål 2 og 3



Litteratursøgningen har identificeret et stort antal registerstudier fra især det svenske skleroseregister, hvor effekt og sikkerhed af rituximab er rapporteret i forskellige publikationer. Der indgår et stort antal patienter, og resultaterne viser tilsvarende effekter af rituximab i registrene som i et randomiseret fase 2-studie af rituximab [51] og i de kliniske studier af andre B-celle-depleterende lægemidler [50]. Der er specifikke data, som beskriver patienter, der har skiftet behandling fra bestemte lægemidler, et område, hvor der ellers sjældent er tilgængelig evidens fra kliniske studier. Desuden er der data med lang opfølgningstid for sikkerheden af rituximab, og overordnet viser disse data, at lægemidlet har en fordelagtig sikkerhedsprofil, uden nogen alvorlige bekymringer. Fagudvalget er dog opmærksomme på risiko for infektioner (herunder i hud og luftveje) og *late-onset neutropeni*.

Litteratursøgningen identificerede bl.a. et registerstudie, der beskrev 256 svenske patienter, som måtte skifte behandling fra natalizumab til fingolimod eller rituximab, efter de blev JCV-positive. Studiet viste kliniske betydende forskelle på den årlige attackrate, antal kontrast opladende læsioner på MR og uønskede hændelser i favør af rituximab [43]. Evidens fra dette studie indikerer, at rituximab var et mere effektivt og sikkert lægemiddel end fingolimod til denne gruppe patienter.

Litteratursøgningen identificerede også et studie af patienter, som skiftede fra injektionspræparater (interferon eller glatiramer acetat) til natalizumab, fingolimod eller rituximab [45]. I dette studie var der højere årlig attackrate hos patienter behandlet med fingolimod end de øvrige lægemidler og flere patienter, som ophørte med behandling af natalizumab og fingolimod end rituximab.

Fagudvalget vurderer, at den fundne litteratur afspejler stor erfaring med behandling med rituximab i Sverige gennem mange år. Fagudvalget gør også opmærksom på, at der er tilsvarende erfaringer fra andre lande, eksempelvis USA [52][53].

Samlet set er rituximab en effektiv og sikker behandling, som ville kunne ligestilles med natalizumab på baggrund af registerstudier og klinisk erfaring. Registerstudier og klinisk erfaring placerer på tilsvarende vis rituximab som et mere effektivt lægemiddel med en bedre sikkerhedsprofil end fingolimod.

Fagudvalget gør opmærksom på, at rituximab bliver sammenlignet med ocrelizumab i et pågående dansk klinisk studie, DanNORMS (NCT04688788).

Vurdering af ocrelizumab

Medicinerådet har vurderet ocrelizumab to gange til attackvis multipel sklerose. Først i en vurdering som nyt lægemiddel, hvor konklusionen blev, at ocrelizumab foreløbigt kunne betragtes som ligestillet med natalizumab (til JCV-negative) og fingolimod (til JCV-positive).

Dernæst vurderedes ocrelizumabs indplacering i den tidligere behandlingsvejledning for attackvis multipel sklerose [10]. Her lød vurderingen, at:

”Der kendes færre bivirkninger for ocrelizumab (end for fingolimod, red), men her er usikkerheden større. Fagudvalget mener, disse forhold opvejer hinanden, så ocrelizumab og fingolimod kan betragtes som ligestillede i anden række efter natalizumab”.



Fagudvalget lægger vægt på, at selvom der ikke er langtidsdata på ocrelizumab, er der gode kliniske erfaringer med andre lægemidler med samme virkningsmekanisme (B-celle-depletion). For patienter, som er JCV-positive, vurderer fagudvalget, at disse to lægemidler er ligestillede som førstevalg.”

På baggrund af længere opfølgningstid i de kliniske studier og større klinisk erfaring med ocrelizumab, har Medicinrådet ønsket at revurdere ocrelizumabs indplacering i behandlingsvejledningen. Der er et nyere registerstudie angående effekt og sikkerhed af ocrelizumab i dansk klinisk praksis [54] som viser effekt og sikkerhedsprofil svarende til de kliniske studier. På linje med studiet har fagudvalget gennemgående god erfaring med ocrelizumab, og der er ikke nye sikkerhedssignaler eller anledning til bekymring for sikkerhedsprofilen, udover risikoen for infektion og infusionsrelaterede bivirkninger, der også var beskrevet i vurderingsrapporten. Den tidligere bekymring for brystkræft hos patienter behandlet med ocrelizumab er ikke blevet bekræftet.

Fagudvalget vurderer, at ocrelizumab kan ligestilles med natalizumab (og rituximab) som førstevalg til patienter som er JCV-negative. Til patienter, som er JCV-positive, rangerer fagudvalget ocrelizumab (og andre B-celle-depleterende lægemidler) som førstevalg.

Vurdering af ofatumumab

Medicinrådet anbefalede i januar 2022 ofatumumab til patienter med attackvis multipel sklerose og høj sygdomsaktivitet, på baggrund af at fagudvalget ligestillede ofatumumab og ocrelizumab [17].

”Fagudvalget vurderer på baggrund af de tilgængelige studiedata, at det tyder på, at ofatumumab samlet set ikke har dårligere effekt eller sikkerhedsprofil end ocrelizumab. Behandlingerne har samme virkningsmekanisme, og effektforskellene i de kliniske studier er på nogenlunde samme niveau sammenlignet med deres respektive komparatorer (teriflunomid og interferon beta-1a), som fagudvalget anser for at have nogenlunde ligeværdig effekt. Hvad angår sikkerheden af lægemidlerne, vurderer fagudvalget, at der er større usikkerhed angående langtidseffekt og bivirkninger for ofatumumab end for ocrelizumab, men fagudvalget vurderer det usandsynligt, at sikkerheden for ofatumumab er dårligere end for ocrelizumab.”

Den systematiske litteratursøgning har ikke bidraget med evidens, der ændrer vurderingen af ofatumumab siden vurderingsrapporten fra november 2021 [17]. Derfor vurderer fagudvalget, at ofatumumab stadig kan betragtes som ligestillet med ocrelizumab.

Vurdering af ozanimod

Medicinrådet anbefalede i februar 2021 ozanimod til patienter med attackvis multipel sklerose og høj sygdomsaktivitet, men valgte ikke at indplacere lægemidlet foreløbigt i en behandlingsvejledning. Fagudvalgets vurdering fra januar 2021 [16] lød:

”Fagudvalget vurderer, at den samlede værdi af ozanimod sammenlignet med fingolimod til patienter med attackvis multipel sklerose og høj sygdomsaktivitet ikke kan kategoriseres. På baggrund af tilsvarende virkningsmekanismer for de to lægemidler forventer fagudvalget, at der ikke er væsentlige forskelle på effekt og sikkerhed af de to



lægemidler. Der er dog større usikkerhed angående langtidseffekt og bivirkninger af ozanimod end fingolimod. Det har ikke været muligt at kategorisere på noget effektmål. På to effektmål (det kritiske ”vedvarende sygdomsforværring” og det vigtige ”årlige attackrate”) er der et kvantitativ datagrundlag, men CrI er meget brede og omfatter både positive og negative effekter. Derfor kan retning eller størrelse på en eventuel effektforskel mellem de to lægemidler ikke estimeres. For de vigtige effektmål kognitiv funktion og livskvalitet er der ikke indleveret data.”

I den systematiske litteratursøgning blev der udvalgt 21 artikler og abstracts, der omtalte ozanimod. Heraf var der et fase 2-studie, hvor ozanimod blev sammenlignet med placebo og 2 randomiserede, kontrollerede studier, hvor ozanimod blev sammenlignet med interferon beta-1a (RADIANCE og SUNBEAM). Disse indgik begge i Medicinrådets vurdering af ozanimod som nyt lægemiddel.

Der blev ikke identificeret yderligere fuldttekst artikler omhandlende ozanimod eller direkte sammenligninger med andre lægemidler, som indgår i klinisk spørgsmål 2 og 3. De resterende 18 abstracts omhandlede resultater fra det kliniske udviklingsprogram for ozanimod til indikationerne multipel sklerose og colitis ulcerosa.

Fagudvalget vurderer, at der ikke er væsentlig ny evidens angående den kliniske effekt eller sikkerhed af ozanimod. Ved vurderingen i 2021 var der usikkerhed omkring langtidseffekt og bivirkninger. Fagudvalget vurderer, at denne usikkerhed stadig består, men har stadig ikke grund til at antage, at ozanimod er et dårligere eller mindre sikkert valg end fingolimod. Derfor vurderer fagudvalget, at ozanimod kan indplaceres i behandlingsvejledningen som ligestillet med fingolimod.

Vurdering af cladribin

Medicinrådet vurderede cladribin i den tidligere behandlingsvejledning for attackvis multipel sklerose. Her lød vurderingen at:

”Cladribin har, vurderet ud fra registreringsstudiet en fordelagtig balance mellem effekter og bivirkninger, men usikkerhederne, også omkring irreversibilitet, er meget store. Fagudvalget udtrykker bekymring for, om patienter med sygdomsgennembrud under behandling med cladribin kan tilbydes anden højeffektiv behandling. På baggrund af disse forhold vurderer fagudvalget, at cladribin kan benyttes til patienter, hvor behandling med natalizumab, fingolimod og ocrelizumab ikke er mulig.”

På baggrund af længere opfølgningstid efter de kliniske studier og større klinisk erfaring med cladribin, har Medicinrådet ønsket at revurdere cladribins indplacering i behandlingsvejledningen.

Den systematiske søgning identificerede 14 artikler og abstracts omhandlende cladribin. Et af disse abstracts omhandlede et registerstudie (MERLYN), der sammenlignede effekt af cladribin og fingolimod hos patienter med høj sygdomsaktivitet. Fagudvalget vurderer dog ikke, at metoder og resultater er beskrevet udførligt nok i abstractet til, at studiet kan bidrage med evidens til behandlingsvejledningen [55].

Der er siden vurderingen i Medicinrådet kommet en sikkerhedsadvarsel fra EMA, angående risiko for leverskade ved behandling med cladribin [56].



Samlet vurderer fagudvalget, at der ikke er nye data vedrørende effekt og sikkerhed af cladribin, som gør, at det kan ligestilles med natalizumab, ocrelizumab, rituximab og ofatumumab. Tværtimod er der data og en sikkerhedsadvarsel fra EMA, som bekræfter bekymringer angående sikkerhed af cladribin. Derfor placeres cladribin i kategorien ”overvej”.

Sikkerhedsprofiler

For en uddybende gennemgang af lægemidlernes sikkerhedsprofiler henviser vi til baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning fra 2018 for natalizumab, fingolimod, ocrelizumab og cladribin og for de respektive vurderinger af nye lægemidler for ofatumumab og ozanimod.

Tablet 5.3. Samlet vurdering af sikkerhedsprofiler

	Bivirkninger	Risiko for PML	Fagudvalgets vurdering af sikkerhedsprofil
Natalizumab	Infektioner, især herpes zoster, pneumonier og urinvejsinfektioner	Høj ved JCV-positive	Overordnet gunstig og velkendt sikkerhedsprofil. Bør ikke anvendes til JCV-positive patienter, og JCV-negative bør monitoreres
Fingolimod	Kardielle bivirkninger Infektioner, herunder herpes virus Forhøjet risiko for basalcellekarcinom Lever-skade (sikkerhedsadvarsel)	Der er registret patienter med PML under fingolimod behandling, men risikoen er lavere end for natalizumab	Problematisk sikkerhedsprofil
Rituximab	Infusionsrelaterede reaktioner Infektioner	Ikke afklaret	Gunstig og velkendt sikkerhedsprofil
Ocrelizumab	Infusionsrelaterede reaktioner Infektioner	Ikke afklaret	Gunstig og velkendt sikkerhedsprofil
Ofatumumab	Injektionsrelaterede reaktioner Infektioner	Ikke afklaret	Gunstig sikkerhedsprofil, men mindre klinisk erfaring med lægemidlet end øvrige B-celle-depleterende lægemidler



	Bivirkninger	Risiko for PML	Fagudvalgets vurdering af sikkerhedsprofil
Ozanimod	Infektioner Risiko for sjældne men alvorlige bivirkninger såsom makulaødem	Ikke afklaret	Problematiske sikkerhedsprofil Forventeligt tilsvarende eller lidt bedre sikkerhedsprofil end fingolimod, men mindre klinisk erfaring
Cladribin	Lymfopeni Infektioner, herunder herpes zoster Leverskade (sikkerhedsadvarsel)	Ikke afklaret	Problematiske sikkerhedsprofil

5.4 Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler

Dette afsnit beskriver forhold, som har betydning for valget mellem lægemidlerne, og som er taget i betragtning i behandlingsvejledningens kliniske rækkefølge af lægemidler.

5.4.1 Patientværdier og referencer

Se afsnit 5.2.7.2.

5.4.2 Forskelle mellem behandling af nydiagnosticerede patienter og patienter med sygdomsaktivitet under behandling

I dette afsnit beskriver fagudvalget overvejelser angående rækkefølgen af lægemidler til behandling af nye patienter med høj sygdomsaktivitet (klinisk spørgsmål 2) og patienter med sygdomsaktivitet under behandling (klinisk spørgsmål 3).

Selvom der blev identificeret enkelte artikler angående skift mellem lægemidler i den systematiske litteratursøgning, vurderer fagudvalget, at der samlet set ikke er evidens for at skelne mellem nydiagnosticerede patienter med høj sygdomsaktivitet og patienter med sygdomsaktivitet under behandling. Hovedparten af den identificerede litteratur angående skifte af behandling omhandlede skifte til rituximab, der ikke har EMA-indikationen attakvis MS.

Derfor er den kliniske rækkefølge af lægemidlerne ens i de to spørgsmål. Fagudvalget gør opmærksom på, at det er af væsentlig betydning at vælge et effektivt lægemiddel til patienter, som har sygdomsaktivitet under behandling og har bibeholdt opdelingen i patientpopulationer, såfremt der senere kommer evidens som gør, at rækkefølgen ikke skal være ens for de to kliniske spørgsmål.



5.4.3 Rebound

Det er efterhånden udbredt enighed om, at der er en risiko for, at der ved seponering af visse DMT er risiko for at opleve en fornyet sygdomsaktivering. Dette kaldes i visse dele af litteraturen for et rebound og andre kalder det for øget sygdomsaktivitet. Selvom begrebet ikke er veldefineret [57][58], beskrives det i behandlingsvejledningen, fordi det har væsentlig betydning for valg mellem lægemidler i klinisk praksis og indgår i fagudvalgets overvejelser om rækkefølgen af lægemidler i klinisk spørgsmål 2 og 3. I bilag 8 ses en mere udførlig beskrivelse af litteraturen, som beskriver rebound. Litteraturen er indsamlet gennem en eksplorativ litteratursøgning, og fagudvalgets kliniske erfaring er inddraget i beskrivelsen og konklusionerne.

Fingolimod

Fagudvalget vurderer, der er evidens, som indikerer, at der kan opstå rebound-fænomener i forbindelse med ophør af fingolimod behandlingen, hvilket skal indgå i overvejelserne omkring opstart og seponering af behandling med fingolimod. I betragtning af, at der er evidens for en dårligere effekt på bl.a. attackrate af fingolimod end natalizumab og dermed større risiko for, at en patient skal skifte behandling, er det en tungtvejende overvejelse, som kan have væsentlig betydning for valg af behandling.

Der er i litteraturen ikke beskrevet en sikker måde at afslutte behandlingen med fingolimod på eller opstart af anden behandling, som med sikkerhed kan initieres for at undgå et rebound. Der er ikke international konsensus for, hvad der er det rigtige valg af behandling efter fingolimod, men der er vist gode resultater for behandling med B-celle-depleterende lægemidler.

Natalizumab

Der findes case-reports angående rebound ved stop af behandling med natalizumab, men fagudvalget har ikke tilsvarende bekymringer som ved seponering af behandling med fingolimod. Som for fingolimod er der ikke entydig evidens for, hvad den bedste efterfølgende behandling er for at undgå rebound.

Rituximab

Den systematiske søgning identificerede et enkelte studie, der beskrev, at der ikke var tegn på rebound hos patienter, som stopper behandling med rituximab [47]. Fagudvalget har ikke væsentlige bekymringer for rebound ved B-celle-depleterende behandling med rituximab, ocrelizumab og ofatumumab.

Samlet vurdering

Fagudvalget vurderer, risikoen for rebound er størst ved fingolimod, og da data tyder på, effekten er lidt dårligere end for natalizumab, er det en væsentlig bekymring for patienter, der evt. skal skifte behandling. Rebound er beskrevet ved natalizumab, men ikke i samme omfang, og der ikke en bekymring for B-celle-depleterende lægemidler.

Der er ikke kendskab til risiko for rebound ved ozanimod, men fagudvalget ønsker at tage samme forholdsregler som for fingolimod, indtil der er større kendskab til lægemidlet.



5.4.4 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 (<https://neuro.dk/wordpress/nnbv/>). Behandling op til og under graviditet eller amning forudsætter en konkret vurdering af, at fordelene af behandling frem til konception er større end ulemperne.

Fagudvalget ønsker her ikke at lave en uddybende gennemgang af området, men vil fremhæve de overvejelser omkring behandling af fertile kvinder, som kan få betydning for valg mellem lægemidlerne og den kliniske rækkefølge.

Fingolimod

Fingolimod er kontraindiceret under graviditet og til fertile kvinder, der ikke anvender antikonception, og bør ikke anvendes under amning [59]. Grundet risiko for rebound ved seponering ønsker fagudvalget generelt ikke at anvende fingolimod til kvinder i den fertile alder.

Der er siden seneste behandlingsvejledning kommet en sikkerhedsadvarsel angående behandling med fingolimod under graviditet [40].

Forholdene omkring graviditet og amning har haft betydning for indplacering af fingolimod i anbefalingstabellerne i kategorien ”anvend ikke rutinemæssigt”.

Natalizumab

Produktresuméet siger, at hvis en kvinde bliver gravid, mens hun får dette lægemiddel, bør det overvejes at seponere behandlingen. Fordele og ulemper ved behandling med natalizumab under graviditet skal afvejes i forhold til patientens kliniske tilstand og risikoen for fornyet sygdomsaktivitet ved behandlingsstop med lægemidlet. Amning skal ophøre ved behandling med natalizumab [60].

Ocrelizumab

Ifølge produktresuméet skal fertile kvinder anvende prævention under behandling med ocrelizumab og i 12 måneder efter sidste infusion af ocrelizumab, og det anbefales ikke at bruge lægemidlet under amning grundet manglende data [61].

Rituximab

Rituximab har ikke EMA-indikation til multipel sklerose. Der findes et produktresumé for lægemidlet til andre indikationer, og det anbefaler tilsvarende forholdsregler som for ocrelizumab [62]

Cladribin

Cladribin er kontraindiceret til gravide og ammende. Før behandlingen påbegyndes, både i år 1 og år 2, bør kvinder i den fertile alder og mænd, der potentielt kan blive fædre, rådgives angående muligheden for alvorlige risici for fosteret og behovet for sikker antikonception [63].



Ofatumumab

Ifølge produktresuméet skal kvinder i den fertile alder anvende sikker prævention (metoder, der resulterer i en graviditetsrisiko på under 1 %) under behandlingen med ofatumumab og i 6 måneder efter den sidste administration. Behandling med ofatumumab bør undgås under graviditeten, medmindre den potentielle fordel for moderen opvejer den potentielle risiko for fosteret. Efter de første dage efter fødslen kan ofatumumab anvendes under amning, hvis der er klinisk behov for det. Hvis patienten blev behandlet med ofatumumab op til de sidste par måneder af graviditeten, kan amning dog påbegyndes umiddelbart efter fødslen [64].

Ozanimod

Ozanimod er kontraindiceret under graviditet og amning og hos fertile kvinder, som ikke anvender antikonception [65].

Indtil der er større erfaring med lægemidlet, ønsker fagudvalget at tage samme forholdsregler som for fingolimod.

5.4.5 Samlet klinisk rækkefølge af lægemidler

Som beskrevet i gennemgangen af de enkelte lægemidler vurderer fagudvalget samlet, at natalizumab (iv og subkutan) og de B-celle-depleterende lægemidler ocrelizumab og ofatumumab er de mest effektive og sikre lægemidler, der kan betragtes som ligestillede i kategorien "anvend".

For cladribin er forholdet mellem effekt og sikkerhed ikke lige så gunstigt, hvorfor cladribin ikke kan ligestilles med lægemidlerne i kategorien "anvend", og derfor er placeret i kategorien "overvej".

Fagudvalget vurderer, at fingolimod og ozanimod grundet bekymringer om effekt, sikkerhed og andre overvejelser (især rebound og graviditet og amning) skal placeres i kategorien "anvend ikke rutinemæssigt".

I den samlede kliniske rækkefølge er patientpopulationerne opdelt i patienter, som er JCV-positive og JCV-negative, på linje med tidligere behandlingsvejledninger.

Fagudvalget har vurderet, at 80 % af patienterne kan behandles med førstevalget i den kommende lægemiddelrekommandation. For de resterende patienter kan der være forhold som patientpræferencer, compliance, vanskelig intravenøs adgang eller komorbiditet, som gør, at et andet lægemiddel end førstevalget er mest hensigtsmæssigt.

I tabellerne er angivet vedligeholdelsesdosis. Medicinrådet gør opmærksom på, at der anvendes en opstartsdosis for præparaterne ofatumumab og ozanimod. Opstartsdoser fremgår af det kliniske sammenligningsgrundlag, som findes i Medicinrådets evidensgennemgang, bilag 6.



Tabel 1.4. 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 Ofatumumab 20 mg s.c månedligt
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	

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

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

Tabel 1.5. 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 Ofatumumab 20 mg s.c. månedligt
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

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



Tabel 1.6. Medicinrådets 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 Ofatumumab 20 mg s.c. månedligt
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	

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

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

Tabel 1.7. 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 Ofatumumab 20 mg s.c. månedligt
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

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

6. Øvrige forhold

Øvrige forhold omkring behandlingen, som *ikke* har direkte betydning for valget mellem de forskellige lægemidler, er beskrevet i det følgende.



6.1 Kriterier for opstart af behandling

Diagnosen attakvis MS stilles på baggrund af McDonald-kriterierne fra 2017 [3]. Patienter, der har haft nylig atak eller sygdomsaktivitet på MR-scanning, tilbydes behandling. Såfremt patienterne ikke lever op til definitionen på høj sygdomsaktivitet, betragtes de som havende moderat sygdomsaktivitet.

Clinically Isolated Syndrome (CIS) indgår ikke længere i Medicinrådets behandlingsvejledning.

6.2 Kriterier for høj sygdomsaktivitet

Indikationen for natalizumab, der fik markedsføringstilladelse i Europa 2006 til behandling af patienter med attakvis multipel sklerose og høj sygdomsaktivitet lyder:

- *Høj-effektivt (2. linje) præparat til behandling af MS: Aktiv attakvis (relapserende-remitterende) [multipel sklerose](#) (RRMS) hos patienter med høj sygdomsaktivitet trods sygdomsmodificerende behandling, dvs. atak eller tegn på aktivitet på MR-scanning af hjernen og/eller rygmarv inden for det sidste år.*
- *Kan desuden anvendes som 1. valg til patienter med hurtigt udviklende svær attakvis MS, defineret ved 2 eller flere svære angreb på ét år.*

Denne indikation har dannet grundlag for definitionen på høj sygdomsaktivitet i RADS, og Medicinrådets tidligere behandlingsvejledninger for attakvis multipel sklerose, men er uspecifik omkring typen af aktivitet på MR-scanninger og definerer kun sygdomsaktivitet ved angreb, ikke progression.

I et forsøg på at opdatere og konkretisere kriterierne og inkorporere andre effektmål, udførte vi en eksplorativ artikelsøgning i PubMed.

Det er ikke nyt, at klinikere prøver at komme frem til en definition, og på internationalt niveau har forskere og klinikere igennem flere år forsøgt at se på forskellige typer af parametre for at definere gruppen af patienter med høj sygdomsaktivitet. Derfor resulterede søgningen i et stort antal artikler, både systematiske reviews og ekspertudtalelser.

Tidligere har fokus ligget på enkelte elementer, så som radiologiske effektmål [66] [67], [68] dog uden at det har ført til en sikker definition. EDSS som mål har også været forsøgt, hvor flere artikler [69,70] kom med definitioner på, hvor hurtigt en patient skulle stige i EDSS inden for en bestemt tidsramme, for at man kunne kalde forløbet for aggressivt. Heller ikke dette har vundet international genklang. På ECTRIMS konferencen i 2018 forsøgte et ekspertpanel at nå til enighed om en definition. Har blev konklusionen også, at der ikke er tilstrækkelig evidens til, at man kan komme med en fyldestgørende definition [71]. I bilag 1 er der indsat en oversigt over fremkomne studier og deres vigtigste konklusioner.

Fagudvalget kan altså ikke finde entydig evidens eller international enighed om et sæt kriterier for høj sygdomsaktivitet. I stedet ønsker fagudvalget at benytte et sæt danske



kriterier. Dansk Multipel Sclerose Gruppe (DMSG) har på baggrund af litteratur og klinisk erfaring udformet to sæt kriterier for ubehandlede patienter og behandlingsskift.

Udover kriteriet med debut med medullær- eller hjernestammelæsion, svarer kriterierne til inklusion i DanNORMS-studiet, der undersøger ocrelizumab versus rituximab til patienter med attackvis og primær progressiv multipel sklerose.

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

- 2 eller flere attacker seneste år
- 1 attack seneste år OG residual EDSS på mindst 3,0
- 1 attack 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 attacker seneste år
- 2 eller flere nye /forstørrede læsioner seneste år
- 1 eller flere kontrastopladende læsioner seneste år.

6.3 Monitorering af effekt

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 Sclerosebehandlingsregisteret.

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. NABs skal ved behandling med natalizumab obligatorisk måles efter tre, seks og tolv måneders behandling. Ved positiv test gentages målingen efter 6-8 uger. Ved persisterende NAB-positiv status skiftes til et andet lægemiddel.

6.4 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's mod natalizumab
- Hvis patienten under behandling udvikler JCV-antistoffer.

Fagudvalget har endvidere forholdt sig til, om der kan foretages skift mellem lægemiddel med samme virkningsmekanisme, alene på grund af omkostninger.

Fagudvalget vurderer, at for lægemidlerne diroximel fumarate og dimethyl fumarate, med samme aktive metabolit og samme administrationsform, vil et sådant skifte oftest være uproblematisk. Tilsvarende vurderer fagudvalget, at skift mellem natalizumab givet som i.v. eller subkutan oftest vil være uproblematisk, undtagen hvis der er særlige forhold som vanskelig i.v. adgang. I disse tilfælde kan skift overvejes hos patienter i veltolereret behandling, alene af økonomiske årsager.

For lægemidler med forskellig administrationsform og forskellig halveringstid (såsom ofatumumab og ocrelizumab) finder fagudvalget det problematisk at skifte patienter i veltolereret behandling. Tilsvarende finder fagudvalget ikke, der er evidens for, at det vil være sikkert for patienterne at skifte mellem fingolimod og ozanimod hos patienter i veltolereret behandling, bl.a. grundet bekymringer for rebound. I disse tilfælde kan skift ikke overvejes hos patienter i veltolereret behandling, alene af økonomiske årsager.

6.5 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.

Spørgsmålet om, hvor længe sygdomsmodificerende behandling bør fortsættes hos patienter i stabil og veltolereret behandling, er vanskeligt at besvare, da der kun findes meget få undersøgelser af dette spørgsmål. Det er et yderst aktuelt spørgsmål, da der nu har været tilgængelige behandlinger i mange år, og populationen af patienter, som har været i behandling i mange år, bliver ældre, får komorbiditet og større risiko for bivirkninger og lægemiddelinteraktioner. Fagudvalget har ikke kendskab til evidens for, hvor længe det er tilrådeligt at behandle patienter med f.eks. B-celle-depleterende lægemidler (ocrelizumab, ofatumumab og rituximab), men finder det ikke tilrådeligt, at en sådan behandling bør strække sig over flere årtier.



Et registerstudie har indikeret, at der var kortere tid til sygdomsprogression hos patienter, som stoppede sygdomsmodificerende behandling end patienter som fortsatte [72]. Andre observationelle studier har vist varierende resultater [73], og fortolkning af observationelle data er i denne sammenhæng vanskelig, da der kan være mange årsager til, at en patient stopper behandling.

Fagudvalget vurderer, at spørgsmålet om fortsat behandling hos patienter med stabil sygdom under længerevarende behandling bør belyses i kliniske undersøgelser, inden der kan udfærdiges bindende retningslinjer for behandlingsophør for denne patientkategori. Danske klinikere er meget opmærksomme på problemstillingen, og fagudvalget forventer, at der i de kommende år vil blive offentliggjort evidens fra flere igangværende kliniske studier (eksempelvis DISCOMS, NCT03073603 som undersøger seponering af forskellige DMTs og NCT05285891, et studie, der undersøger seponering af ocrelizumab) samt oparbejdes større erfaring med seponering af behandling.

Hvis en patient oplever sygdomsforværring under behandling med de lægemidler, der anbefales til patienter med høj sygdomsaktivitet, er den videre behandling en specialistopgave, og lægemidler, som ikke indgår i behandlingsvejledningen, da de ikke betragtes som standardbehandling (eksempelvis alemtuzumab eller stamcelleterapi), kan evt. overvejes.



7. Referencer

1. Magyari M, Joensen H, Laursen B. Scleroseregisteret 2021. København; 2021.
2. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). Baggrundsnotat for sygdomsmodificerende behandling af multipel sklerose. København; 2016.
3. Scleroseforeningen. Sclerose i tal. 2022.
4. Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2018;378(2):169–80.
5. Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2018;391(10130):1622–36.
6. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. Vol. 17, *The Lancet Neurology*. Lancet Publishing Group; 2018. s. 162–73.
7. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018;17(2):162–73.
8. Medicinrådet. Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til attackvis multipel sklerose. 2019.
9. Medicinrådet. Medicinrådets lægemiddelrekommandation og behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til attackvis multipel sklerose v.1.2. 2019.
10. Medicinrådet. Medicinrådets lægemiddelrekommandation og behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til attackvis multipel sklerose. 2021.
11. Buron MD, Chalmer TA, Sellebjerg F, Barzinji I, Christensen JR, Christensen MK, et al. Initial high-efficacy disease-modifying therapy in multiple sclerosis: A nationwide cohort study. *Neurology*. 2020;95(8):e1041–51.
12. Dendrou CA, Fugger L, Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nature Reviews Immunology*. 2015;15(9):545–58.
13. 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? *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2016;8(2016):35–44.
14. Chalmer TA, Kalincik T, Laursen B, Sorensen PS, Magyari M, Sellebjerg F, et al. Treatment escalation leads to fewer relapses compared with switching to another moderately effective therapy. *Journal of Neurology*. 2019;266(2):306–15.



15. Spelman T, Magyari M, Piehl F, Svenningsson A, Rasmussen PV, Kant M, et al. Treatment Escalation vs Immediate Initiation of Highly Effective Treatment for Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Data from 2 Different National Strategies. *JAMA Neurology*. 2021;78(10):1197–204.
16. Medicinrådet. Medicinrådets vurdering vedrørende ozanimod til behandling af attackvis multipel sklerose. 2021.
17. Medicinrådet. Medicinrådets vurdering vedrørende ofatumumab til behandling af attackvis multipel sklerose. 2021.
18. European Medicines Agency (EMA). EPAR - Assessment report - Vumerity. Vol. 31. 2021.
19. Annette Wundes, Sibyl Wray, Ralf Gold, Barry A. Singer EJ, Tjalf Ziemssen , Jerome de Seze, Pavle Repovic, Hailu Chen, Jerome Hanna J. Improved gastrointestinal profile with diroximel fumarate is associated with a positive impact on quality of life compared with dimethyl fumarate: results from the randomized, double-blind, phase III EVOLVE-MS-2 study. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders Original*. 2021;14:1–14.
20. Naismith RT, Wolinsky JS, Wundes A, LaGanke C, Arnold DL, Obradovic D, et al. Diroximel fumarate (DRF) in patients with relapsing–remitting multiple sclerosis: Interim safety and efficacy results from the phase 3 EVOLVE-MS-1 study. *Multiple Sclerosis Journal*. 2020;26(13):1729–39.
21. Butzkueven H, Licata S, Jeffery D, Arnold DL, Filippi M, Geurts JGG, et al. Natalizumab versus fingolimod for patients with active relapsing-remitting multiple sclerosis: results from REVEAL, a prospective, randomised head-to-head study. *BMJ Open*. 2020;10(10).
22. Trojano M, Ramió-Torrentà L, Grimaldi LME, Lubetzki C, Schippling S, Evans KC, et al. A randomized study of natalizumab dosing regimens for relapsing–remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2021;27(14):2240–53.
23. Naismith RT, Wundes A, Ziemssen T, Jasinska E, Freedman MS, Lembo AJ, et al. Diroximel Fumarate Demonstrates an Improved Gastrointestinal Tolerability Profile Compared with Dimethyl Fumarate in Patients with Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis: Results from the Randomized, Double-Blind, Phase III EVOLVE-MS-2 Study. *CNS Drugs*. 2020;34(2):185–96.
24. Wray S, Then Bergh F, Wundes A, Arnold DL, Drulovic J, Jasinska E, et al. Efficacy and Safety Outcomes with Diroximel Fumarate After Switching from Prior Therapies or Continuing on DRF: Results from the Phase 3 EVOLVE-MS-1 Study. *Advances in Therapy*. 2022;39(4):1810–31.
25. Hillert J, Tsai JA, Nouhi M, Glaser A, Spelman T. A comparative study of teriflunomide and dimethyl fumarate within the Swedish MS Registry. *Multiple Sclerosis Journal*. 2022;28(2):237–46.



26. Norborg H, Riise T, Myhr KM, Grytten N, Wergeland S. Real-world discontinuation rate of teriflunomide and dimethyl fumarate in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal - Experimental, Translational and Clinical*. 2021;7(2).
27. Laplaud DA, Casey R, Barbin L, Debouverie M, De Sèze J, Brassat D, et al. Comparative effectiveness of teriflunomide vs dimethyl fumarate in multiple sclerosis. *Neurology*. 2019;93(7):E635–46.
28. Buron MD, Chalmer TA, Sellebjerg F, Frederiksen J, Góra MK, Illes Z, et al. Comparative effectiveness of teriflunomide and dimethyl fumarate: A nationwide cohort study. *Neurology*. 2019;92(16):E1811–20.
29. Kalincik T, Kubala Havrdova E, Horakova D, Izquierdo G, Prat A, Girard M, et al. Comparison of fingolimod, dimethyl fumarate and teriflunomide for multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 2019;90(4):458–68.
30. Braune S, Grimm S, van Hövell P, Freudensprung U, Pellegrini F, Hyde R, et al. Comparative effectiveness of delayed-release dimethyl fumarate versus interferon, glatiramer acetate, teriflunomide, or fingolimod: results from the German NeuroTransData registry. *Journal of Neurology*. 2018;265(12):2980–92.
31. J. Müller, S. Schädelin, P. Benkert, P. Hänni, J. Schmid, L. Kappos, T. Derfuss, J. Kuhle ÖY. O02 Comparative Analysis of Dimethyl Fumarate and Teriflunomide in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *J. Clinical and Translational Neuroscience*. 2021;5(3):2–3.
32. CHMP. Produktresumé for teriflunomid.
33. CHMP. Produktresumé for dimethyl fumarate.
34. CHMP. Produktresumé for diroximel fumarate.
35. Reen GK, Silber E, Langdon DW. Multiple sclerosis patients' understanding and preferences for risks and benefits of disease-modifying drugs: A systematic review. Vol. 375, *Journal of the Neurological Sciences*. Elsevier B.V.; 2017. s. 107–22.
36. Visser LA, Louapre C, Uyl-de Groot CA, Redekop WK. Patient needs and preferences in relapsing-remitting multiple sclerosis: A systematic review. Vol. 39, *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. Elsevier B.V.; 2020.
37. VIVE. Holdninger og ønsker til medicin blandt mennesker med multipel sclerose (MS). VIVE - Det Nationale Forsknings- og Analysecenter for Velfærd;
38. Mortensen GL, Rasmussen P v. The impact of quality of life on treatment preferences in multiple sclerosis patients. *Patient Preference and Adherence*. 2017;11:1789–96.



39. Andersen JB, Sharmin S, Lefort M, Koch-Henriksen N, Sellebjerg F, Sørensen PS, et al. The effectiveness of natalizumab vs fingolimod—A comparison of international registry studies. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2021;53.
40. EMA. Updated restrictions for Gilenya: multiple sclerosis medicine not to be used in pregnancy [internet]. 2019. Tilgængelig fra: www.ema.europa.eu/contact
41. EMA. Direct Healthcare Professional Communication Gilenya (fingolimod)- Updated recommendations to minimise the risk of drug-induced liver injury (DILI). 2020.
42. CHMP. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report [internet]. 2021. Tilgængelig fra: www.ema.europa.eu/contact
43. Alping P, Frisell T, Novakova L, Islam-Jakobsson P, Salzer J, Björck A, et al. Rituximab versus fingolimod after natalizumab in multiple sclerosis patients. *Annals of Neurology*. 2016;79(6):950–8.
44. Alping P, Askling J, Burman J, Fink K, Fogdell-Hahn A, Gunnarsson M, et al. Cancer Risk for Fingolimod, Natalizumab, and Rituximab in Multiple Sclerosis Patients. *Annals of Neurology*. 2020;87(5):688–99.
45. Boremalm M, Juto A, Axelsson M, Novakova L, Frisell T, Svenningsson A, et al. Natalizumab, rituximab and fingolimod as escalation therapy in multiple sclerosis. *European Journal of Neurology*. 2019;26(8):1060–7.
46. Dunn N, Juto A, Ryner M, Manouchehrinia A, Piccoli L, Fink K, et al. Rituximab in multiple sclerosis: Frequency and clinical relevance of anti-drug antibodies. *Multiple Sclerosis Journal*. 2018;24(9):1224–33.
47. Juto A, Fink K, al Nimer F, Piehl F. Interrupting rituximab treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis; no evidence of rebound disease activity. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2020;37.
48. Luna G, Alping P, Burman J, Fink K, Fogdell-Hahn A, Gunnarsson M, et al. Infection Risks among Patients with Multiple Sclerosis Treated with Fingolimod, Natalizumab, Rituximab, and Injectable Therapies. *JAMA Neurology*. 2020;77(2):184–91.
49. Razaz N, Piehl F, Frisell T, Langer-Gould AM, McKay KA, Fink K. Disease activity in pregnancy and postpartum in women who suspended rituximab and natalizumab. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020;
50. Salzer J, Svenningsson R, Alping P, Novakova L, Björck A, Fink K, et al. Rituximab in multiple sclerosis A retrospective observational study on safety and efficacy. *Neurology*. 2016;2074–81.
51. Hauser SL, Arnold DL, Vollmer T, Antel J, Fox RJ, Panzara M, et al. B-Cell Depletion with Rituximab in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine* [internet]. 2008;378:676–88. Tilgængelig fra: www.nejm.org



52. Vollmer BL, Nair K, Sillau S, Corboy JR, Vollmer T, Alvarez E. Rituximab versus natalizumab, fingolimod, and dimethyl fumarate in multiple sclerosis treatment. *Annals of Clinical and Translational Neurology*. 2020;7(9):1466–76.
53. Hou J, Kim N, Cai T, Dahal K, Weiner H, Chitnis T, et al. Comparison of Dimethyl Fumarate vs Fingolimod and Rituximab vs Natalizumab for Treatment of Multiple Sclerosis. *JAMA Network Open*. 2021;
54. Pontieri L, Blinkenberg M, Bramow S, Papp V, Rasmussen P v., Kant M, et al. Ocrelizumab treatment in multiple sclerosis: A Danish population-based cohort study. *European Journal of Neurology*. 2022;29(2):496–504.
55. Brownlee W, Haghikia A, Hayward B, Waser N, Kayaniyl S, Khan Z, et al. Title: Comparative Effectiveness of Cladribine versus Fingolimod in the Treatment of Highly Active Relapsing Multiple Sclerosis: The MERLYN (MavEnclad Real world comparative efficacy non-iNterventional) Study. 2021;
56. Merck. Mavenclad (cladribin)_14feb2022 - dirkete kommunikation om risiko for leverskade. 2022;
57. Pantazou V, Pot C, du Pasquier R, le Goff G, Théaudin M. Recurrence of disease activity after fingolimod discontinuation in older patients previously stable on treatment. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2021;51.
58. Vermersch P, Radue EW, Putzki N, Ritter S, Merschhemke M, Freedman MS. A comparison of multiple sclerosis disease activity after discontinuation of fingolimod and placebo. *Multiple Sclerosis Journal - Experimental, Translational and Clinical*. 2017;3(3).
59. CHMP. Produktresumé fingolimod.
60. CHMP. Produktresumé for natalizumab.
61. CHMP. Produktresumé for ocrelizumab.
62. CHMP. Produktresumé for MabThera (rituximab).
63. CHMP. Produktresumé for cladribin.
64. CHMP. Produktresumé for ofatumumab.
65. CHMP. Produktresumé for ozanimod.
66. Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR, Miszkiel KA, Benton CE, Lanyon R, et al. Disability and T2 MRI lesions: A 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain*. 2008;131(3):808–17.
67. Kappos L, Moeri D, Radue EW, Schoetzau A, Schweikert K, Barkhof F, et al. Predictive value of gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging for relapse rate and changes in disability or impairment in multiple sclerosis: a meta-analysis. *The Lancet*. 1999;353(9157):964–9.



68. Tomassini V, Paolillo A, Russo P, Giugni E, Prosperini L, Gasperini C, et al. ORIGINAL COMMUNICATION. *J Neurol*. 2006;253:287–93.
69. Gholipour T, Healy B, Baruch NF, Weiner BHL, Chitnis T. Demographic and clinical characteristics of malignant multiple sclerosis [internet]. 2011. Tilgængelig fra: www.neurology.org
70. Menon S, Shirani A, Zhao Y, Oger J, Traboulsee A, Freedman MS, et al. Characterising aggressive multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 2013;84(11):1192–8.
71. Iacobaeus E, Arrambide G, Amato MP, Derfuss T, Vukusic S, Hemmer B, et al. Aggressive multiple sclerosis (1): Towards a definition of the phenotype. Vol. 26, *Multiple Sclerosis Journal*. SAGE Publications Ltd; 2020. s. 1031–44.
72. Kister I, Spelman T, Alroughani R, Lechner-Scott J, Duquette P, Grand’Maison F, et al. Discontinuing disease-modifying therapy in MS after a prolonged relapse-free period: A propensity score-matched study. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 2016;87(10):1133–7.
73. Hartung HP, Meuth SG, Miller DM, Comi G. Stopping disease-modifying therapy in relapsing and progressive multiple sclerosis. Vol. 34, *Current opinion in neurology*. NLM (Medline); 2021. s. 598–603.



8. Sammensætning af fagudvalg

Medicinerådets fagudvalg vedrørende multipel sklerose

Sammensætning af fagudvalg	
Formand	Indstillet af
Lars Kristian Storr <i>Overlæge, speciallæge i neurologi</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og udpeget af Dansk Neurologisk Selskab
Medlemmer	Udpeget af
<i>Kan ikke opfylde medicinerådets habilitetskrav</i>	Region Nordjylland
<i>Regionen ser sig repræsenteret af øvrige medlemmer og ønsker derfor ikke at udpege yderligere et medlem</i>	Region Midtjylland
Thor Petersen <i>Overlæge</i>	Region Syddanmark
Lena Roug <i>Overlæge</i>	Region Sjælland
Jeppe Romme Christensen <i>Afdelingslæge</i>	Region Hovedstaden
Hilde Omestad <i>Klinisk farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Freja Karuna Hemmingsen Sørup <i>1. reservelæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
<i>Kan ikke opfylde medicinerådets habilitetskrav</i>	Sclerosebehandlingsregistret
<i>Kan ikke opfylde medicinerådets habilitetskrav</i>	Dansk Neurologisk Selskab
Matthias Kant <i>Overlæge</i>	Inviteret af formanden
<i>Deltager ikke</i>	Dansk Sygepleje Selskab
Marie Lynning <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Malene Krüger <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter



Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet

Dampfærgevej 21, 3.th.

2100 København Ø

+45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk



9. Versionslog

Versionslog		
Version	Dato	Ændring
2.0	15. juni 2022	Behandlingsvejledningen er opdateret ifølge en protokol, der blev offentliggjort september 2021. Patientpopulationerne er justeret, fire nye lægemidler (diroximel fumarate, ozanimod, ofatumumab og natalizumab s.c.) er indplaceret, der er ændringer i den kliniske rækkefølge og en ligestilling af lægemidler, og fagudvalget har uddybet kriterier for høj sygdomsaktivitet. Desuden udgår alemtuzumab af behandlingsvejledningen.
1.2	17. december 2019	Beskrivelse af vurderingen af alemtuzumab er opdateret i forhold til EMAs sikkerhedskomité (PRAC) anbefalinger efter en undersøgelse af indberettede hændelser. EMA-indikation for alemtuzumab er opdateret. Der er ikke ændringer i rækkefølgen af lægemidler.
1.1	19. juni 2019	Opdatering af ATC-kode for cladribin til L04AA40. Anvendelsesindskrænkning for alemtuzumab grundet EMA-undersøgelse er medtaget og har ført til, at alemtuzumab er placeret under "anvend ikke" i anden linje. I tabel 14 er sammenligningsgrundlaget for interferon-beta-1a s.c. 44 µg x 3 ugtl. rettet til 6.864 µg.
1.0	13. marts 2019	Godkendt af Medicinrådet.



10. Bilag

Bilag 1: Søgestreng

Søgning efter randomiserede, kontrollerede studier

Afgrænsning og filtre

Søgningen er afgrænset tidsmæssigt til perioden fra august 2018 og frem samt sprogligt til publikationer på engelsk, dansk, svensk og norsk.

Anvendte standardfiltre til identifikation af randomiserede, kontrollerede forsøg er: Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision) & Cochrane's Embase filter (years 1980 to 2008). Herudover er forsøg i dyr samt specifikke publikationstyper søgt ekskluderet vha. søgetermer.

Embase <1974 to 2022 January 13>; MEDLINE(R) ALL <1946 to January 14, 2022> OVID platform

#	Søgetermer	Resultater
1	exp Multiple Sclerosis/	207076
2	multiple sclerosis.ti,ab,kf.	213637
3	(MS adj5 (primary or progressive or relaps* or remitting or remission)).ti,ab,kf.	34684
4	or/1-3	250745
5	Cladribine/ or (cladribine or Mavenclad*).ti,ab,kf.	10349
6	Dimethyl Fumarate/ or (dimethyl fumarate or dimethylfumarate or Tecfidera*).ti,ab,kf.	5344
7	(diroximel fumarate or Vumerity*).ti,ab,kf.	66
8	Fingolimod Hydrochloride/ or (fingolimod or Gilenia or Gilenya*).ti,ab,kf.	15095
9	Natalizumab/ or (natalizumab or Tysabri*).ti,ab,kf.	15138
10	ocrelizumab.nm. or (ocrelizumab or Ocrevus*).ti,ab,kf.	2074
11	ofatumumab.nm. or (ofatumumab or Kesimpta*).ti,ab,kf.	2109
12	ozanimod.nm. or (ozanimod or Zeposia*).ti,ab,kf.	428
13	teriflunomide.nm. or (teriflunomide or Aubagio*).ti,ab,kf.	2615



#	Søgetermer	Resultater
14	Rituximab/ or (rituximab or Rituxan* or Mabthera*).ti,ab,kf.	123406
15	or/5-14	160487
16	4 and 15	25188
17	(201808* or 201809* or 201810* or 201811* or 201812* or 2019* or 2020* or 2021* or 2022*).dt.	4901968
18	16 and 17	2018
19	(mouse or mice or rat or rats or animal or animals or experimental model).ti.	3162758
20	exp Animals/ not Humans/	17096673
21	(Case Reports or Comment or Editorial or Guideline or Letter or News or Practice Guideline).pt.	6192060
22	case report.ti.	605970
23	or/19-22	23404809
24	18 not 23	1518
25	(randomized controlled trial or controlled clinical trial).pt.	645629
26	(random* or placebo).ab.	3133412
27	trial.ti.	602528
28	clinical trials as topic/	285210
29	or/25-28	3716563
30	(systematic review or review or meta-analysis).pt.	5891924
31	(review or meta-analysis).ti.	1392832
32	(24 and 29) not (30 or 31)	188
33	32 use medall	188
34	multiple sclerosis/	199940
35	multiple sclerosis.ti,ab,kw.	213144
36	(MS adj5 (primary or progressive or relaps* or remitting or remission)).ti,ab,kw.	34566



#	Søgetermer	Resultater
37	or/34-36	250160
38	cladribine/ or (cladribine or Mavenclad*).ti,ab,kw.	10348
39	dimethyl fumarate/ or (dimethyl fumarate or dimethylfumarate or Tecfidera*).ti,ab,kw.	5324
40	diroximel fumarate/ or (diroximel fumarate or Vumerity*).ti,ab,kw.	98
41	fingolimod/ or (fingolimod or Gilenia or Gilenya*).ti,ab,kw.	15074
42	natalizumab/ or (natalizumab or Tysabri*).ti,ab,kw.	15136
43	ocrelizumab/ or (ocrelizumab or Ocrevus*).ti,ab,kw.	3383
44	ofatumumab/ or (ofatumumab or Kesimpta*).ti,ab,kw.	4057
45	ozanimod/ or (ozanimod or Zeposia*).ti,ab,kw.	630
46	teriflunomide/ or (teriflunomide or Aubagio*).ti,ab,kw.	4402
47	rituximab/ or (rituximab or Rituxan* or Mabthera*).ti,ab,kw.	123379
48	or/38-47	161294
49	37 and 48	25267
50	(201808* or 201809* or 201810* or 201811* or 201812* or 2019* or 2020* or 2021* or 2022*).dc.	6598113
51	49 and 50	6665
52	(mouse or mice or rat or rats or animal or animals or experimental model).ti.	3162758
53	(exp animal/ or exp invertebrate/ or animal experiment/ or animal model/ or animal tissue/ or animal cell/ or nonhuman/) not (human/ or normal human/ or human cell/)	11758889
54	(books or chapter or conference review or editorial or note or letter).pt,st.	4614716
55	practice guideline/ or case report/ or case report.ti.	5501653
56	or/52-55	21459860
57	51 not 56	5004
58	crossover procedure/	69119
59	double blind procedure/	191350



#	Søgetermer	Resultater
60	randomized controlled trial/	1247061
61	single blind procedure/	44849
62	(random\$ or factorial\$ or crossover\$ or cross-over\$ or placebo\$ or (doubl\$ adj blind\$) or (singl\$ adj blind\$) or assign\$ or allocat\$ or volunteer\$).ti,ab,kw.	4385398
63	or/58-62	4582034
64	review.pt.	5763106
65	systematic review/ or meta-analysis/ or network meta-analysis/	695155
66	(review or meta-analysis).ti.	1392832
67	(57 and 63) not (64 or 65 or 66)	690
68	67 use oomezd	690
69	33 or 68	878
70	remove duplicates from 69	723
71	limit 70 to (english or danish or swedish or norwegian)	718

CENTRAL, Cochrane Library, Wiley platform

#	Søgetermer	Resultater
1	(multiple next sclerosis):ti,ab,kw	11075
2	(MS near/4 (primary or progressive or relaps* or remitting or remission)):ti,ab	2783
3	#1 or #2	11330
4	(cladribine or Mavenclad*):ti,ab,kw	417
5	(dimethyl next fumarate or dimethylfumarate or Tecfidera*):ti,ab,kw	467
6	(diroximel next fumarate or Vumerity*):ti,ab,kw	20
7	(fingolimod or Gilenia OR Gilenya*):ti,ab,kw	596
8	(natalizumab or Tysabri*):ti,ab,kw	438
9	(ocrelizumab or Ocrevus*):ti,ab,kw	270



#	Søgetermer	Resultater
10	(ofatumumab or Kesimpta*):ti,ab,kw	288
11	(ozanimod or Zeposia*):ti,ab,kw	125
12	(teriflunomide or Aubagio*):ti,ab,kw	346
13	(rituximab or Rituxan* or Mabthera*):ti,ab,kw	5328
14	{or #4-#13}	7826
15	#3 and #14	1920
16	(meta-analysis or "systematic review" or review):pt,ti	27465
17	(clinicaltrials.gov or trialsearch):so	388442
18	NCT*:au	219055
19	#16 or #17 or #18	415960
20	#15 not #19 with Publication Year from 2018 to 2022, with Cochrane Library publication date Between Aug 2018 and Jan 2022, in Trials	511

Søgning efter registerstudier

Afgrænsninger

Søgningen er afgrænset geografisk til at inkludere studier fra fig. lande: Danmark, Sverige, Norge, Tyskland og Storbritannien og tidsmæssigt til perioden fra 2015 og frem. Conferenceabstracts er ekskluderet vha. søgetermen for denne publikationstype i Embase.

Embase <1974 to 2022 February 11>; MEDLINE(R) ALL <1946 to February 14, 2022>

OVID platform

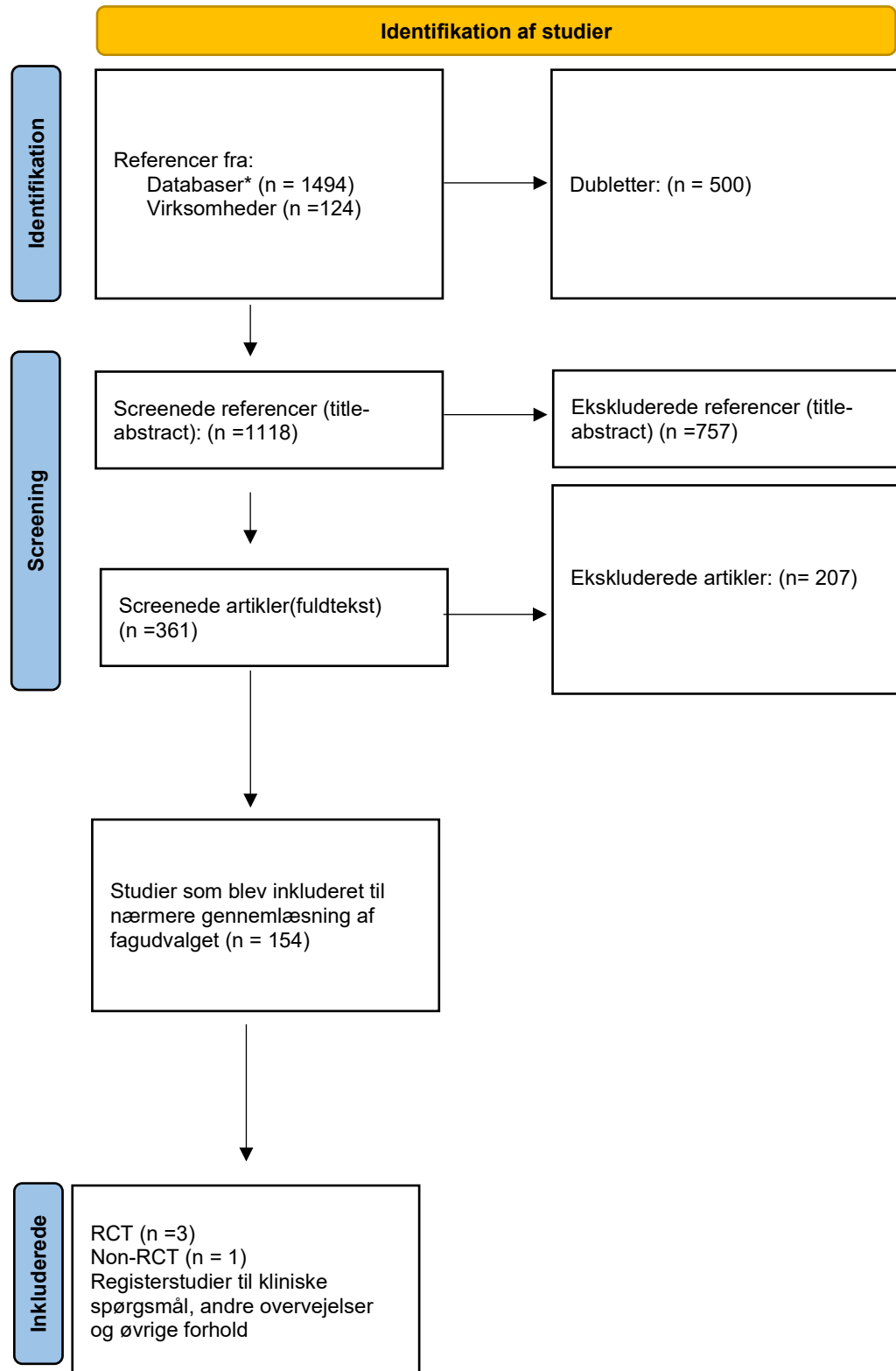
#	Søgetermer	Resultater
1	multiple sclerosis/ or multiple sclerosis.ti,ab,kw,kf.	248556
2	Cladribine/ or (cladribine or Mavenclad*).ti,ab,kw,kf,nm.	10401
3	Dimethyl Fumarate/ or (dimethyl fumarate or dimethylfumarate or Tecfidera*).ti,ab,kw,kf.	5431
4	(diroximel fumarate or Vumerity*).ti,ab,kw,kf.	68



#	Søgetermer	Resultater
5	Fingolimod Hydrochloride/ or fingolimod/ or (fingolimod or Gilenia or Gilenya*).ti,ab,kw,kf.	15216
6	Natalizumab/ or (natalizumab or Tysabri*).ti,ab,kw,kf.	15251
7	ocrelizumab/ or (ocrelizumab or Ocrevus*).ti,ab,kw,kf,nm.	3526
8	ofatumumab/ or (ofatumumab or Kesimpta*).ti,ab,kw,kf,nm.	4130
9	ozanimod/ or (ozanimod or Zeposia*).ti,ab,kw,kf,nm.	669
10	teriflunomide/ or (teriflunomide or Aubagio*).ti,ab,kw,kf,nm.	4660
11	Rituximab/ or (rituximab or Rituxan* or Mabthera*).ti,ab,kf,kw.	124360
12	(drug therapy or "therapeutic use").fs.	7294768
13	(treatment or therapy).ti,ab.	13708257
14	or/2-13	17110159
15	registry.hw. or Registries/ or (register or registry or registries or database).ti,ab.	1486326
16	(danish or denmark or swedish or sweden or norwegian or norway or nordic or scandinavian or german or germany or english or british or UK or England or Britain).hw,ti,ab.	3441859
17	1 and 14 and 15 and 16	1171
18	conference abstract.pt,st.	4333885
19	17 not 18	714
20	remove duplicates from 19	444
21	limit 20 to yr="2015-current"	265



Bilag 2: Prismadiagram





Bilag 3: Liste over inkluderede studier

Fuldttekst RCT'er som indgår:

- REVEAL (sammenligning af natalizumab og fingolimod) indgår i klinisk spørgsmål 2 og 3 [21].
- REFINE (sammenligning af natalizumab subcutan og i.v.) indgår i klinisk spørgsmål 2 og 3 [22].
- EVOLVE-MS-2 (sammenligning af diroximel fumarate og dimethyl fumarate) [19] indgår i klinisk spørgsmål 1.

Ikke-randomiseret studie:

- EVOLVE-MS-1 (ikke randomiseret studie af diroximel fumarate) [20] indgår i klinisk spørgsmål 1.

Registerstudier som indgår i de kliniske spørgsmål eller andre afsnit:

- Tre studier fra Det Danske Scleroseregister til "Overvejelser om behandlingsparadigmer" [11,14,15]
- Studier fra det svenske skleroseregister indgår i evidensgennemgangen for rituximab under klinisk spørgsmål 2 og 3
- Registerstudier, som sammenligner teriflunomid og dimethyl fumarate, indgår i klinisk spørgsmål 1
- Ét studie, som sammenligner tre registerstudier af fingolimod og natalizumab, indgår i klinisk spørgsmål 2 og 3
- Et studie fra Det Danske Scleroseregister, der beskriver effekten af ocrelizumab i dansk klinisk praksis, indgår i klinisk spørgsmål 2 og 3.



Bilag 4: Studiekarakteristika

Tabel 4.1. Studiekarakteristika

Oversigt over studiekarakteristika for inkluderede studier							
Studie	Intervention	Komparator	Studiedesign	Studiepopulation	Effekt mål		Opfølgningstid
					Primære	Sekundære	
REVEAL NCT02342704 Butzkueven, 2020 [21]	Natalizumab 300 mg iv/4. uge ≤ 52 uger	Fingolimod 0,5 mg p.o. x 1 daglig ≤ 52 uger	Randomiseret Fase 4 108 patienter Multicenter Blev afsluttet før tid, da der ikke blev inkluderet nok patienter	Patienter 18-60 med aktiv attakvis MS; ikke tidligere behandlet med natalizumab og fingolimod	Nye Gd+ læsioner på MR scanning	Andre radiologiske mål Attaker	Op til et 52 uger
REFINE NCT01405820 Trojano, 2021 [22]	Natalizumab 300 mg i.v./4 uge 300 mg i.v./12 uge 150 mg i.v./12.uge	Natalizumab 300 mg s.c./4uge 300 mg s.c./12 uge 150 mg s.c./12.uge	Randomiseret Explorativt dosis-studie 290 patienter multicenter	Patienter med diagnosen attakvis MS, 18-55 år, i behandling med natalizumab i.v. gennem seneste år	Kombineret mål for nye læsioner på MR scanning	Attaker Sygdomsforværring	72 uger, heraf 60 uger hvor behandlingen er blindet
EVOLVE-MS-2 NCT03093324 Naismith, 2020	Diroximel fumarate 462 mg x 2 daglig	Dimethyl fumarate 240 mg x 2 daglig	Randomiseret Fase 3 504 patienter multicenter	Patienter med attakvis MS 18-65 år, som ikke tidligere har fået behandling med fumarate	Score på scala for gastrointestinale symptomer (IGISIS)	Gastrointestinale symptomer	5 uger



Bilag 5: Baselinekarakteristika

Tabel 5.1. Baselinekarakteristika

Oversigt over baselinekarakteristik for inkluderede studier						
Studie	Intervention	Alder (år)	Køn	Tid siden diagnose (år)	EDSS score	Ingen tidligere DMT
	Komparator	Middel (SD)	% kvinder	Middel (SD)		%
REVEAL	Natalizumab	38,2 (8,8)	68,5	5,0 (5,8)	Middel 2,5	Ikke opgivet
NCT02342704 Butzkueven, 2020 [21]	Fingolimod	34,9 (8,7)	70,4	4,5 (5,8)	Middel 2,6	Ikke opgivet
REFINE	Natalizumab 300 mg iv QW4	38,4 (7,84)	72,2	9,7 (5,20)	Median 3,0	0
NCT01405820 Trojano, 2021 [22]	Natalizumab 300 mg subkutan QW4	36,3 (8,92)	64,4	9,0 (6,08)	Median 2,5	0
EVOLVE-MS-2	Dimethyl fumarate	43,7 år (9,90)	75,7	7,9 (7,37)	Middel 2,72	33,9
NCT03093324 Naismith, 2020	Diroximel fumarate	43,7 (10,96)	70,0	7,4 (7,8)	Middel 2,7	33,2



Bilag 6: Klinisk sammenligningsgrundlag

I det kliniske sammenligningsgrundlag har Medicinrådet beskrevet de ligestillede lægemidler med dosis og antal doseringer over den relevante tidsperiode for hver population i de kliniske spørgsmål.

Sammenligningsperioden i det kliniske sammenligningsgrundlag udgør 4 år, svarende til 48 måneders behandling.

De kliniske sammenligningsgrundlag for alle lægemidler til behandling af attackvis multipel sklerose er præsenteret i Tabel 6.1, Tabel 6.2 og Tabel 6.3. Tabellerne er opdelt på baggrund af de subpopulationer, der er beskrevet i behandlingsvejledningen. De inkluderede lægemidler i de enkelte tabeller er ikke nødvendigvis indbyrdes ligestillet med hinanden.

Tabel 6.1. Klinisk sammenligningsgrundlag for lægemidler til behandling af attackvis multipel sklerose hos nydiagnosticerede patienter med/uden graviditetsønske og moderat sygdomsaktivitet. Sammenligningsperioden er 48 måneder (209 uger)

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

*Mængde inkluderer både opstarts- og vedligeholdelsesdosis.

Tabel 6.2. 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	Mængde*
Glatirameracetat (s.c.)	20 mg én gang dagligt	29.260 mg
Glatirameracetat (s.c.)	40 mg tre gange ugentligt	25.080 mg
Interferon beta-1a (i.m.)	30 µg én gang ugentligt	6.270 µg
Interferon beta-1a (s.c.)	8,8 µg tre gange ugentligt i to uger, herefter 22 µg tre gange ugentligt	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	27.245 µg



Lægemiddel (administration)	Sammenligningsdosis	Mængde*
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	13.032 µg
Interferon beta-1b 250 µg (s.c.)	250 µg hver anden dag**	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 6.3. 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	Mængde*
Ocrelizumab (i.v.)	Indledningsvis 300 mg på dag 1 og 15, herefter 600 mg hver sjette måned	4.800 mg
Ofatumumab (s.c.)	Indledningsvis 20 mg i uge 0, 1, 2, 4, herefter én gang om måneden	1.018 mg
Natalizumab (i.v.)	300 mg hver fjerde uge	15.675 mg
Natalizumab (i.v.)	300 mg hver sjette uge**	10.450 mg
Natalizumab (s.c.)	300 mg hver fjerde uge	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	280 mg***
Fingolimod (p.o.)	0,5 mg én gang dagligt	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)	1.342 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.



Bilag 7: Risiko for bias

Vurdering af risiko for bias ved [Cochrane risk of bias tool 2.0](#).

Tablet 7.1. Vurdering af risiko for bias REVEAL

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Forbehold	Randomiseringen er ikke beskrevet i artiklen
Effekt af tildeling til intervention	Forbehold	Open-label behandling med iv. natalizumab eller fingolimod tablet. Patienterne er ikke blindet for deres behandling
Manglende data for effektmål	Høj	Data for det primære effektmål var ikke tilgængeligt, da studiet blev afbrudt før tid
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Lav	Data for MR effektmål (det primære) var blindet for sponsor og rater
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Forbehold	Der er rapporteret andre effektmål (tidsperiode for attackrate) end beskrevet i protokollen
Overordnet risiko for bias	Forbehold	Artiklens forfattere beskriver selv de store forbehold, der må tages, da studiet blev afbrudt før tid <i>Although REVEAL was designed as a randomised controlled trial, results should be interpreted with caution, as analysis of the primary endpoint was not possible due to early study closure. However, the bias in the results due to early study termination is unlikely based on the timing of the decision (before outcome data availability) and the blinding of the sponsor and MRI readers</i>

Tablet 7.2. Vurdering af risiko for bias REFINE

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Forbehold	Randomiseringen er ikke beskrevet i detaljer
Effekt af tildeling til intervention	Forbehold	Patienterne er blindet og modtager matchende placebo, men er ikke blindet til administrationsvej



Bias	Risiko for bias	Uddybning
Manglende data for effektmål	Lav	Transparentt frafald. Der er ikke betydelige forskelle i årsager til frafald mellem grupperne og manglende data blev håndteret
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Lav	Alle scanninger blev evalueret centralt
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	Der rapporteres på næsten alle effektmål. Analyser udført efter de oprindelige intentioner
Overordnet risiko for bias	Lav	Lav for det primære effektmål

Table 7.3. Vurdering af risiko for bias EVOLVE-MS-2

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	Patienterne blev randomiseret i et blok-design på 4
Effekt af tildeling til intervention	Lav	Alle patienter fik 2 kapsler 2 gange om dagen
Manglende data for effektmål	Lav	Transparentt frafald. Der er ikke betydelige forskelle i årsager til frafald mellem grupperne, og manglende data blev håndteret
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Lav	Patienterne er blindet og data indsamles gennem en e-journal
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Forbehold	Det primære endepunkt blev ændret efter undersøgelse af de første 120 patienter
Overordnet risiko for bias	Forbehold	Det primære endepunkt er selv-rapporteret gastrointestinale gener på en skala fra 1-10, og tærskelværdien ændres undervejs i studiet



Bilag 8: Overvejelser om rebound

Det er efterhånden udbredt enighed om, at der er en risiko for, at der ved seponering af visse DMT er risiko for at opleve en fornyet sygdomsaktivering. Dette kaldes i visse dele af litteraturen for et rebound, og andre kalder det for øget sygdomsaktivitet. Begrebet rebound bruges ofte, uden at der er taget stilling til, hvad man præcis mener med dette.

Der er i litteraturen generelt ikke enighed om, hvad et rebound indebærer (V. Pantazou 2021), og om det overhovedet eksisterer. (P. Vermersch 2017)

Diskussionen omkring rebound startede tilbage i 2008, hvor bl.a. M. M. Vellinga rapporterede om en øgning i antallet af nye læsioner i deres kohorte på 23 patienter, efter pausering af natalizumab behandling. Dette blev efterfølgende modbevist af flere. Heriblandt O'Conner, som i 2011 undersøgte mistanken om øget sygdomsaktivitet i en kohorte på 1866 patienter efter seponering af natalizumab. Her fandt man tegn til øget antal Gd+ læsioner, men ikke tegn til at sygdomsaktiviteten var øget efter seponering i forhold til placebogruppen.

I en artikel fra 2014 blev rebound defineret som – når sygdomsaktiviteten, efter behandlingen stoppedes, overstiger aktiviteten, før den initieredes. (Per Soelberg et al. 2014), og denne definition støttes fortsat flere steder i litteraturen. (B. Berry 2019, G. Giovannoni 2017, B. I. Yamout 2020).

En anden mulig definition blev foreslået samme år af M. Capobianco et al. 2014 og lød på mere end 3 Gd+ læsioner på MR eller en stigning i EDSS på mere end 1. efter seponering. Denne definition anvendes fortsat i litteraturen, dog med variationer (S. E. Hatcher 2016).

Begge definitioner bruges fortsat, når rebound-fænomenet skal beskrives, og det er, hvis der tages stilling til, hvad et rebound overhovedet indebærer.

Det er således ikke med hjælp fra litteraturen muligt med sikkerhed at sige, hvad et rebound-fænomen indebærer, men mængden af litteratur, som rapporterer om et rebound-fænomen for lægemidlerne fingolimod og natalizumab, er voksende, hvorfor disse to vil blive behandlet mere specifikt i det følgende.

Modsat er der fortsat studier, som ikke kalder det for rebound, men forklarer disse tilfælde med høj sygdomsaktivitet efter behandlingsophør med MS' naturlige uforudsigelighed, og at der ikke findes rebound (P. Vermersch 2017).

I det følgende er begrebet rebound brugt i vid udstrækning til at inkludere ovenstående definitioner.

Fingolimod

Der er studier, som mener at kunne påvise, at der ikke er rebound efter seponering af fingolimod. Det er blandt andet ved post hoc-analyser udført på FREEDOMS, FREEDOMS-II og Fase III-studier, hvor man konkluderer, at der ikke er forskel i sygdomsforløbet ved stop af behandling jævnført med placebo (P. Vermersch 2017). Analysen her baseredes på procentvis volumenændring af Gd+ læsionerne som eneste mål for øget aktivitet og



blev analyseret i forhold til en placebo-gruppe. Denne analysemetode kunne som skrevet ikke finde en signifikant forskel mellem de to separate fingolimod-grupper og placebo-gruppen. Dette studie kritiseres generelt for kort opfølgningstid på kun 40 dage, hvilket den følgende casegennemgang også tyder på er for kort.

B. Barry fandt, at intervallet for rebound ligger mellem 4 og 16 uger efter seponering, dog med en enkelt rapport om rebound allerede efter 12 dage (F. Ashtari et al. 2019). At det tager mellem 4 og 16 uger, inden man oplever rebound, harmonerer godt med den lange halveringstid, der er på fingolimod, som er på 6-9 dage. Fingolimod findes således fortsat i kroppen 1-2 måneder efter behandlingsstop.

I en artikel fra 2019 har Y. D. Fragoso et al. fundet frem til 20 forskellige artikler med rapporter om i alt 52 patienter, som havde tegn til alvorlig rebound, efter at man stoppede med fingolimod-behandling, oftest med alvorlig forværring i EDSS til følge.

I en kohorte på 1096, som skiftede fra et DMT til ocrelizumab, fandt man, at der var 45 patienter, som fik rebound i udvaskningsperioden. 53,3% af disse var patienter, som havde stoppet fingolimod (M. Zhong et al. 2021).

Det vurderes, at litteraturen på området tyder på, at der er tale om et rebound-fænomen i forbindelse med ophør af fingolimod-behandlingen, og at det anbefales at have dette med i sine overvejelser, når behandlingen skal stoppes af den ene eller anden årsag.

Hvordan stoppes behandlingen bedst?

Der er i litteraturen ikke beskrevet en sikker måde at afslutte behandlingen med fingolimod på eller opstart af anden behandling, som med sikkerhed kan initieres, for at undgå et rebound.

Man fandt i et studie, baseret på rapporter om rebound, at det blev anbefalet, at man laver en gradvis udtrapning af fingolimod med samtidig erstatning af anden DMT. Udvasning bør dog ikke overstige 4 uger, da rebound-risikoen stiger herefter (Y. D. Fragoso et al. 2019).

Den største risiko for at få relaps i udvaskningsperioden var hos patienter med høj aktivitet i perioden op til, at behandlingen stoppedes. Og den hyppigste årsag til at stoppe behandlingen var netop sygdomsgennembrud (E. Signoriello 2021), hvorfor det anbefales at være ekstra opmærksom på denne gruppe ved behandlingsskift.

Valg af behandling når fingolimod skal stoppes

Der er ikke nogen international konsensus for, hvad der er det rigtige valg af behandling efter fingolimod. Behandling med anti-CD20 antistoffer har vist gode resultater (M. Zhong et al. 2021), men der er en case-report fra 2018, hvor man opstartede rituximab behandling 6 uger efter fingolimod behandlingsstop, og her oplevede patienten en forværring, hvor patienten forværredes, og MR efterfølgende viste 50 nye kontrastopladende læsioner (T Holmøy et al. 2018). Behandling med ocrelizumab viste, at 7,5 % oplevede fortsat aktivitet i de første 6 måneder efter opstart. Disse patienter var karakteriseret ved lav EDSS ved behandlingsstart, høj aktivitet det foregående år og lavt



antal lymfocytter ved behandlingsstart, intet af dette dog signifikant. En teori for den fortsatte høje aktivitet efter opstart af anti-CD20-behandling er, at en del af lymfocytterne stadig er fangede i lymfeknuderne og ikke modtagelige for anti-CD20-behandling (E. Signoriello et al. 2021). Et nyere studie fandt et lignende resultat, nemlig at der er øget aktivitet efter stop af fingolimod behandling, men at dette kun var i de første 3 måneder efter opstart af ocrelizumab (M.Zhong et al. 2021). Det faktum, at ocrelizumab ikke er fuldt beskyttende i de første 3 måneder efter opstart understøttes af S. Schmidt og T. Schulten 2019, som beskriver to cases med høj sygdomsaktivitet, som forværredes trods opstart af ocrelizumab.

En anden case-report beskriver rebound ved skift til cladribin. Her skiftede patienten til cladribine grundet lymfopeni grad 2, og efter to dages behandling forværredes hun fra EDSS 1 til 7. Her gennemgik hun 5 cykler med plasmaferese, inden hun slutteligt havde en EDSS på 3.5 (F. Coss-Roviroso et al. 2020).

På baggrund af ovenstående virker anti-CD20 som et godt valg efter skifte fra fingolimod. Der er dog behov for nøje information til patienten og et behov for yderligere data.

Natalizumab

Størstedelen af litteraturen omhandlende rebound-aktivitet efter stop af behandling med natalizumab er koncentreret omkring årene 2011-2016. Her er diskussionen den samme som ved fingolimod. En post-hoc analyse af 3 store randomiserede studier AFFIRM, SENTINEL og GLANCE kunne ikke finde en reel rebound effekt (P. W. O'connor et al. 2011). Der har dog samlet sig en stor mængde case-reports om fænomenet. I en artikel fra 2019 gennemgår L. Prosoerini et al. litteraturen på området og identificerer 205 publikationer. Her fandt man, at 7-87 % oplevede reaktivering af sygdommen, og at dette skete mellem 6 og 12 uger efter behandlingsstop men med peak aktivitet 4-7 måneder efter behandlingsophør. F. Ladiera et al. gennemgik samme år en del af den samme litteratur omkring dette, i alt 19 case-reports, og kommer frem til, at mellem 20-70 % oplever sygdomsreaktivering og at op til 39 % af patienterne, som stoppede natalizumab behandling, fik rebound ud fra definitionen om øget sygdomsaktivitet efter behandlingsstop jævnført med før behandling, og at det skete gennemsnitligt 7 måneder efter behandlingsstop.

Det er generelt ikke muligt at identificere en sikker prædikator for, hvem der får rebound. Der er forskellige mulige forklaringsmodeller som f.eks. lænden af natalizumab behandlingen (M. Lo Re et al. 2015, M. Miravalle et al. 2011), tidligere sygdomsaggressivitet (J. Zurawski et al. 2016, C. Papeix et al. 2016 og R.J. Fox, et al. 2014) og længden på udvaskningsperioden (M. Lo Re et al. 2015, L. Kappos et al. 2015, S. Salhofer-Polanyi et al. 2014). Der er ikke nogen af disse, som kan reproducere tilstrækkeligt overbevisende til at danne grundlag for en sikker strategi for den videre behandling efter seponering af natalizumab.

Valg af behandling efter seponering af natalizumab behandling:

Der er, som ved fingolimod, ikke nogen sikker behandlingsvej at vælge med hensyn til kommende behandling efter behandlingsstop med natalizumab. Generelt anbefales det,



at der ikke er længere udvaskning end 2-3 måneder, men at dette er afhængigt af, hvilket DMT man kommer fra (M. Zhong et al. 2021).

Et af de første spørgsmål, som forsøgtes besvaret, var relevansen af bridging mellem to behandlinger. I et studie fra 2013 undersøgte J. Havla et al., om der var effekt af bridging og fandt her, at op til 30 % af de behandlede alligevel oplevede øget sygdomsaktivitet. Dette var dog i en lille studiepopulation på kun 23 patienter. (Halva et al. 2013). Et andet studie med dobbelt så mange patienter fandt, at 10 % fik reaktivering (L. Fuentes-Rumi et al. 2019). Det er ikke muligt at opnå signifikans for, at bridging med medrol virker.

Tidlige studier viste, at fingolimod var et bedre valg end glatirameracetat og interferon som næste behandling. Havla et al. 2011 beskriver i et lille studie, hvordan 11 af 13 patienter fik forværring efter behandlingstop. Af disse blev 7 sat i glatirameracetat behandling og 4 oplevede sygdomsaktivitet over det niveau, de havde inden natalizumab behandlingen. At glatirameracetat ikke er et godt valg understøttedes af P. Iaffaldano et al. 2015, som fandt, at fingolimod var 64 % mere effektivt end glatirameracetat og interferon i forhold til at undgå sygdomsreaktivering. Ønsker man at starte behandling med fingolimod, er der evidens for, at man ikke venter mere end 8-12 uger (L. Kappos et al. 2015).

Et studie fra 2022 fandt, at der ved opstart af fingolimod som opfølgende behandling var en 31,5 % relapse rate. Denne var på kun 10,4 % ved ocrelizumab behandling i en matched gruppe, hvilket indikerer, at ocrelizumab er et god valg som næste behandling (K. Bigaut et al. 2022).

Et studie fra 2019 sammenlignede fingolimod med alemtuzumab som næste behandling og fandt, at der var signifikant flere patienter med aktivitet i fingolimod-gruppen end i alemtuzumab-gruppen. Der var dog fortsat sygdomsaktivitet i begge grupper (S. Pfeuffer et al. 2019).



Referencer

1. Vasiliki Pantazou et al. 2021 recurrence of disease activity after Fingolimod discontinuation in older patients previously stable on treatment.
2. P. Vermersch et al. 2017 A comparison of multiple sclerosis disease activity after discontinuation of Fingolimod and placebo.
3. M. M. Vellinga et al. Postwithdrawal rebound increase in T2 lesional activity in natalizumab-treated MS patients
4. P.W. O'Connor et al. 2011 Disease activity return during natalizumab treatment interruption in patients with multiple sclerosis
5. Per Soelberg Sorensen et al. 2014 Recurrence or rebound of clinical relapses after discontinuation of natalizumab therapy in highly active MS patients.
6. Brian Berry et al. 2019 Fingolimod Rebound: A review of the clinical experience and management considerations
7. G. Giovannoni 2017 The "field hypothesis": rebound activity after stopping disease modifying therapies.
8. B. I. Yamout et al. 2020 Rebound syndrome after teriflunomide cessation in a patient with multiple sclerosis
9. M. Capobianco et al. 2014 No impact of current therapeutic strategies on disease reactivation after Natalizumab
10. S. E. Hatcher 2016 Rebound syndrome in patients with multiple sclerosis after cessation of Fingolimod treatment
11. F. Ashtari et al. 2019 Tumefactive rebound of multiple sclerosis after short-term cessation of Fingolimod: A case report
12. Y. D. Fragoso et al. 2019 severe exacerbation of MS following Withdrawal of Fingolimod
13. M. Zhong et al. 2021 Prediction of multiple sclerosis outcomes when switching to ocrelizumab
14. E. Signoriello et al. 2021 Switch from sequestering to anti CD-20 depleting treatment: Disease activity outcomes during wash-out and in the first 6 months of Ocrelizumab therapy
15. T. Holmøy 2018 Extensive Multiple sclerosis Reactivation after switching from Fingolimod to Rituximab
16. S. Schmidt og T. Schulten 2019 Severe rebound after cessation of fingolimod treated with ocrelizumab with coincidental transient aggravation: report of two cases
17. F. Coss-Rovirosa et al. 2020 Severe fingolimod rebound syndrome after switching to cladribine treatment
18. L. Prosperini et al. 2019 Post-natalizumab disease reactivation in multiple sclerosis: Systematic review and meta-analysis



19. F. Ladeira et al. 2019 A multicentre, non-interventional study to evaluate the disease activity in Multiple Sclerosis after withdrawal of Natalizumab in Portugal
20. M. Lo Re et al. 2015 Natalizumab discontinuation and treatment strategies in patients with multiple sclerosis (MS): a retrospective study from two Italian MS centers
21. M. Miravalle et al. 2011 Immune reconstruction inflammatory syndrome in patients with multiple sclerosis following cessation of natalizumab therapy
22. J. Zurawski et al. 2016 Relapse frequency in transitioning from natalizumab to dimethyl fumarate: assessment of risk factors
23. C. Papeix et al. 2016 Risk of relapse after natalizumab withdrawal - results from the French TYSEDMUS cohort
24. R.J. Fox, et al. 2014 MS disease activity in RESTORE- a randomized 24-week natalizumab treatment interruption study
25. L. Kappos et al. 2015 Switching from natalizumab to fingolimod - A randomized, placebo controlled study in RRMS
26. S. Salhofer-Polanyi et al. 2014 what to expect after Natalizumab cessation in a real-life setting
27. J. Havla et al. 2013 Bridging, switching or drug holidays – how to treat a patient who stops natalizumab?
28. L. Fuentes-Rumi et al. 2019 Bridging, switching or drug holidays – how to treat a patient who stops natalizumab?
29. J. Havla et al. 2011 De-escalation from Natalizumab in multiple sclerosis: Recurrence of disease activity despite switching to Glatiramer Acetat
30. P. Iaffaldano et al. 2015 Bridging, switching or drug holidays – how to treat a patient who stops natalizumab?
31. K. Bigaut et al. 2022 Ocrelizumab versus fingolimod after natalizumab cessation in multiple sclerosis: an observational study
32. S. Pfeuffer et al. 2019 Efficacy and safety of Alemtuzuman vs. Fingolimod in RRMS after Natalizumab cessation



Bilag 9: Oversigt over litteratur om høj sygdomsaktivitet

Tabel 9.1. Artiklerne er identificeret ved en eksplorativ søgning. Direkte citater på engelsk

Forfatter	Titel	Kort beskrivelse
<i>"Aggressiv sygdom"</i>		
Malapas et al. 2020	Early clinical markers of aggressive multiple sclerosis.	<i>There is, however, no universally accepted definition of aggressive multiple sclerosis and a number of different criteria have been used.</i> <i>3 statistical predictors for aggressive MS: age > 35 at symptom onset, EDSS ≥ 3 in the first year, and the presence of pyramidal signs in the first year.</i>
Thomas F Scott et al. 2013	Aggressive relapsing multiple sclerosis characterized by rapid disability progression.	<i>Patients with a ≥ 2.0-point increase in EDSS score, resulting in a score ≥ 4.0 by study end, were considered to have aggressive RMS.</i>
Ellen Iacobaeus et al. 2020	Aggressive multiple sclerosis (1): Towards a definition of the phenotype.	<i>ECTRIMS 2018 focused workgroup. Unfortunately, it was not possible to come to consensus on a definition because of unavailable data correlating severe disease with imaging and molecular biomarkers.</i>
David Ellenberger 2020	Aggressive multiple sclerosis: a matter of measurement and timing.	Studie som udnytter Malapas et al. men på tysk population. <i>Only the EDSS after the first year and age at onset remained to be statistically significant for predicting an unfavourable course of multiple sclerosis.</i>
Scott TF, & Schramke CJ 2010	Poor recovery after the first two attacks of multiple sclerosis is associated with poor outcome five years later.	<i>Se title.</i>



Forfatter	Titel	Kort beskrivelse
Mark S. Freedman 2016	Severe, Highly Active, or Aggressive Multiple Sclerosis	<p><i>Flere forskellige bud på hvad højaktiv MS eller aggressiv MS er. Det angivne forslag i artiklen:</i></p> <p><i>EDSS score of 4.0 within 5 years of onset</i></p> <p><i>Poor response to at least 1 full year of therapy with one or more disease-modifying therapies, not because of intolerance</i></p> <p><i>Breakthrough disease over at least 1 year of disease-modifying therapy consisting of:</i></p> <ul style="list-style-type: none"><i>○ Two or more disabling relapses with incomplete resolution</i><i>○ Two or more MRI studies showing new or enlarging T2 lesions or gadolinium-enhancing lesions</i>
Bowen 2019	Highly Aggressive Multiple Sclerosis	<p><i>Kommer med en profil på personer der er i risiko for at udvikle en aggressiv sygdom:</i></p> <p><i>Demographic risk factors for MS include male sex, onset after 40 years of age, nonwhite race, and smoking.</i></p> <p><i>Clinical characteristics that predict the risk of aggressive MS include frequent relapses; shorter interattack intervals; incomplete recovery from attacks; pyramidal, cerebellar, sphincter, or cognitive symptoms; and multifocal onset.</i></p> <p><i>Characteristics seen on MRI that may indicate a more aggressive MS course include the number and volume of T2 lesions; the presence of gadolinium-enhancing lesions; the volume of T1-hypointense lesions; and the presence of</i></p>



Forfatter	Titel	Kort beskrivelse
		<i>atrophy, infratentorial lesions, or spinal cord lesions.</i> <i>Påpeger at de tre hyppigst anvendte markører for aktivitet er:</i> <i>These generally emphasize three markers for aggressive disease: clinical attacks, disability, and MRI activity.</i>
Radiologiske effektmål		
Ludwig Kappos et al. 1999	Predictive value of gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging for relapse rate and changes in disability or impairment in multiple sclerosis: a meta-analysis.	<i>Gadolinium enhancement seems not to be helpful in identification of patients with a high probability of EDSS worsening over a period of 2 years, the usual duration of many clinical trials in MS, but it does appear to help identify patients with a high risk of relapses.</i>
V. Tomassini MD et al. 2006	Predictors of long-term clinical response to interferon beta therapy in relapsing multiple sclerosis.	<i>"Black holes" on MRI were the best baseline predictor of disability progression.</i>
L. K. Fisniku 2008	Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis.	<i>Taler om non-benign MS, men kommer ikke med en definition.</i>
NFL (neurofilament light, en biomarkør)		
Katja Akgun et al.	Profiling individual clinical responses by highfrequency serum neurofilament assessment in MS.	sNFL kan følges til at give et indtryk af, hvornår sygdommen er aktiv.
Multiple kliniske effektmål		



Forfatter	Titel	Kort beskrivelse
Balcer, Laura J. 2001	Clinical Outcome Measures for Research in Multiple Sclerosis.	Artiklen konkluderer, at EDSS er et svagt værktøj. For meget fokus på <i>gangfunktion</i> . MSCF er ikke meget bedre. Mangler en visuel del.
Amy M. Lavery et al. 2014	Outcome Measures in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Capturing Disability and Disease Progression in Clinical Trials.	<p>EDSS er ikke et godt mål for sygdomsforværring, da 0,5-1 forværring kan være målefejl eller random error. Interrater variation has been reported to be greater than a 1-point increase in the EDSS about 40% of the time.</p> <p>Livskvalitetsmålet MSFC korrelerer til EDSS. Attakrate kræver mere end et år for at være et brugbart mål.</p> <p><i>Either contrast-enhancing or new T2 lesion endpoints are suitable for monitoring MRI activity in MS clinical trials. Lesion load measured early in the disease course is associated with future relapses, disability accumulation and cognitive deficits.</i></p> <p><i>T2 lesion volume is positively correlated with disability measured by EDSS at 2 and 10 years of follow-up and number of relapses after 2 years of follow up.</i></p> <p><i>Brain volume and atrophy measurements correlate with measures of disability and cognitive function.</i></p> <p><i>OCT measures to inform upon global axonal injury in adult MS.</i></p>

Livskvalitetsmålet MSFC



Forfatter	Titel	Kort beskrivelse
R A Rudick et al. 2001	Use of the Multiple Sclerosis Functional Composite to predict disability in relapsing MS.	MSFC scores in patients with RR-MS predict the level of disability and extent of brain atrophy 6 to 8 years later. MSFC scores may prove useful to assign prognosis, monitor patients during early stages of MS, and to assess treatment effects.
EDSS		
T. Gholipour et al. 2011	Demographic and clinical characteristics of malignant multiple sclerosis.	<i>Multiple sclerosis (MS) that causes patients to require assistance for ambulation (Expanded Disability Status Scale [EDSS] ≥ 6) within 5 years from symptom onset is generally termed malignant.</i>
Suresh Menon 2013	Characterising <i>aggressive</i> multiple sclerosis.	<i>AMS was defined in three different ways (AMS1, 2 and 3): 'AMS1'--confirmed Expanded Disability Status Scale (EDSS) ≥ 6 within 5 years of MS onset; 'AMS2'--confirmed EDSS ≥ 6 by age 40; and 'AMS3'--secondary progressive MS within 3 years of a relapsing-onset course.</i>
Antonio Scalfari et al. 2010	The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 10: relapses and long-term disability.	<i>More relapses in the first 2 years were related to a higher probability to convert to SPMS.</i> <i>The greater the relapse number, the higher the probability and the shorter the time for reaching endpoints (høj EDSS og død).</i> <i>The time to an EDSS score of 3.0 is a strong independent determinant of time to later EDSS scores of 6.0, 8.0, and 10.0.</i>



Forfatter	Titel	Kort beskrivelse
Behandling generelt		
J. E. Martinez-Rodriguez 2007	Cladribine in aggressive forms of multiple sclerosis.	<i>Aggressive or malignant forms of multiple sclerosis (MS) represent a small group of patients with a severe and rapid accumulation of disability with or without frequent relapses.</i>
R Saccardi et al. 2012	A prospective, randomized, controlled trial of autologous haematopoietic stem cell transplantation for aggressive multiple sclerosis: a position paper.	3 kriterier blev valgt som udtryk for aggressiv sygdom til inklusion i studiet (1) klinisk signifikante attaker; (2) MRI aktivitet; and (3) behandlingssvigt.
Vivien Häußler et al. 2021	aHSCT is superior to alemtuzumab in maintaining NEDA and improving cognition in multiple sclerosis.	Bruger "highly active MS" i undertitlen, men kommer ikke med en definition.
Konstantinos Notas et al. 2020	Switching from fingolimod to alemtuzumab in patients with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis: A case series.	Citat: <i>"The management of "aggressive" and "highly-active" relapsing-remitting multiple sclerosis remains problematic."</i> Kommer ikke med definition, men angiver det som pt med høj sygdomsaktivitet på igangværende behandling.
Gavin Giovannoni 2014	Effect of daclizumab high-yield process in patients with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis.	<i>Highly active RRMS was defined as patients with ≥ 2 relapses in the year before randomization and ≥ 1 gadolinium-enhancing (Gd⁺) lesion at baseline.</i> Denne definition kommer fra EMAs EPAR for natalizumab fra 2012.



Forfatter	Titel	Kort beskrivelse
N. Giedraitiene et al. 2020	Selective cognitive dysfunction and physical disability improvement after autologous hematopoietic stem cell transplantation in highly active multiple sclerosis.	Deres definition er <i>“These patients were recognized as having highly active MS after failure of all available MS treatments”</i> .
Basil Sharrack et al. 2020	Autologous haematopoietic stem cell transplantation and other cellular therapy in multiple sclerosis and immune-mediated neurological diseases: updated guidelines and recommendations from the EBMT Autoimmune Diseases Working Party (ADWP) and the Joint Accreditation Committee of EBMT and ISCT (JACIE).	Dette er anbefalingerne for anvendelse af stamcelletransplantation (aHSCT). Her defineres det ikke nærmere end: <i>“patients with highly active RRMS failing at least one line of DMT may be considered for aHSCT”</i> .
Cerebrospinalvæske (CSF)		
R. Magliozzi et al. 2019	Increase of CSF inflammatory profile in a case of highly active multiple sclerosis.	Artiklen argumenterer for at en CSF profil ved sygdoms debut kan forudsige naturforløbet af MS, men kommer ikke med en definition af den høje sygdomsaktivitet.

Medicinrådets sekretariat

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

+ 45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk