

## Baggrundsnotat for sygdomsmodificerende behandling af multipel sklerose

Fagudvalg under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin, RADS, er interne, rådgivende arbejdsgrupper, der refererer til Rådet. Fagudvalgene udarbejder forslag til behandlingsvejledninger og baggrundsnotater for anvendelse af medicin inden for specifikke behandlingsområder. Dokumenterne forelægges RADS, som træffer beslutning om indholdet af de endelige behandlingsvejledninger og baggrundsnotater.

<b>Målgruppe</b>	Relevante afdelinger Lægemiddelkomitéer Sygehusapoteker	
<b>Udarbejdet af</b>	Fagudvalget for multipel sklerose under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin	
<b>Godkendt af RADS</b>	19. januar 2015	Version: 3.3 Dok.nr.: 181314 Offentliggjort: Januar 2015

### Indholdsfortegnelse

1 Formål .....	1
2 Baggrund .....	2
3 Lægemidler .....	3
4 Metode .....	3
5 Lægemiddelvurdering .....	6
6 Sammenligningsgrundlag .....	21
7 Behandlingskriterier .....	21
8 Monitorering af effekten .....	22
9 Skiftekræterier .....	22
10 Seponeringskriterier/Behandlingsvarighed .....	23
11 Algoritme .....	24
12 Monitorering af lægemiddelforbruget .....	24
13 Revurderingskriterier .....	24
14 Referencer .....	25

### 1 Formål

Formålet med RADS behandlingsvejledninger er at sikre national konsensus om behandling med lægemidler inden for sygehussektoren; herunder at definere hvilke lægemidler i hvilke doser, der anses for ligestillede.

Formålet med dette baggrundsnotat er at fremlægge beslutningsgrundlaget, der har ført frem til behandlingsvejledningen for sygdomsmodificerende behandling af multipel sklerose (MS).

Baggrundsnotat og behandlingsvejledning omfatter både patienter, som ikke har været i behandling, og patienter der er i behandling.

## 2 Baggrund

### 2.1 Introduktion

Multipel sklerose (MS) debuterer hyppigst i alderen 25-45 år. Årsagen er ukendt, men et pro-inflammatorisk immunsystem er påvist hos patienter med MS. Der er et øget antal T-celler, der frigør pro-inflammatoriske cytokiner, fx interferon-gamma og IL-17. Samtidig findes en nedsat funktion af regulatoriske T-celler, der bl.a. frigør anti-inflammatoriske cytokiner, såsom IL-10. Sygdommen er karakteriseret ved spredte områder i centralnervesystemet med inflammation, demyelinisering og aksonalt tab.

Klinisk isoleret syndrom (clinically isolated syndrome, CIS) er et første attack af demyeliniserende sygdom. Ikke alle patienter debuterer med CIS, idet nogle patienter opfylder de diagnostiske kriterier for attackvis MS ved den første demyeliniserende episode. Ikke alle patienter med CIS behandles efter første attack.

Op til 50 % af CIS patienter progredierer i løbet af de første 2 år til et attackvis (recidiverende-remitterende, RRMS) forløb, der er karakteriseret ved anfaldsvise neurologiske udfaldssymptomer af mindst 48 timers varighed og med efterfølgende hel eller delvis remission. Mellem de enkelte attacker er tilstanden stabil uden tegn på sygdomsprogression. De fleste patienter med RRMS overgår efter en årrække til den sekundære progressive fase (SPMS), hvor patienten, uafhængigt af attacker, har progression af sygdomsmanifestationerne. I sjældne tilfælde ses et forløb med ganske få attacker og ingen eller let invaliditet selv efter mange års sygdom, som af nogle betegnes som benign MS.

Ca. 15 % af patienter med MS har et sygdomsforløb, der betegnes primær progressiv MS (PPMS) med gradvis progredierende symptomer fra sygdomsdebut. Der er markedsført lægemidler til behandling af CIS, RRMS og SPMS. Der er ingen markedsførte behandlinger til PPMS.

### 2.2 Patientgrundlag

Antallet af nydiagnosticerede tilfælde af multipel sklerose (MS) i Danmark er stigende, specielt hos kvinder; ratioen kvinder:mænd er nu større end 2:1 [1]. Der diagnosticeres 5-600 nye tilfælde om året. Det totale antal patienter med MS i Danmark er ca. 12.500 [2]. Ca. 5.000 er i sygdomsmodificerende behandling.

### 3 Lægemidler

Lægemidlerne, som behandles i dette notat er overordnet betragtet godkendt til en eller flere af følgende indikationer:

- Klinisk isoleret syndrom (CIS)
- Attakvis MS (RRMS)
- Sekundær progressiv MS (SPMS)

RADS har vurderet følgende lægemidler

Lægemidler		Godkendte indikationer		
Regime	ATC-kode	CIS	RRMS	SPMS
alemtuzumab 12 mg/dag i.v. i 5 dage i måned 0 og i 3 dage i måned 12	L01XC04		X	
dimethylfumarat 240 mg p.o.x 2 dgl.	N07XX09		X	
fingolimod 0,5 mg p.o. x 1 dgl.	L04AA27		X 2. linje behandling af RRMS. 1. linje behandling af RRMS med særlig høj sygdomsaktivitet.	
glatirameracetat 20 mg s.c. x 1 dgl.	L03AX13	X	X	
interferon beta-1a 30 mkg i.m. x 1 ugtl. eller 22 mkg eller 44 mkg s.c. x 3 ugtl.	L03AB07	X	X	X med overlejlrede attakker
interferon beta-1b 250 mkg s.c. hver 2. dag (markedsføres i to forskellige devices)	L03AB08	X	X	X med hurtig sygdomsprogression
mitoxantron 12 mg/m <sup>2</sup> i.v. hver 3. måned	L01DB07		X	X <sup>1</sup>
natalizumab 300 mg i.v. hver 4. uge	L04AA23		X 2. linje behandling af RRMS. 1. linje behandling af RRMS med særlig høj sygdomsaktivitet.	
peg-interferon beta -1a 125 mkg s.c. hver 2. uge	L03AB13		X	
teriflunomid 14 mg p.o. x 1 dgl.	L04AA31	X	X	

### 4 Metode

RADS Fagudvalg vedr. sygdomsmodificerende behandling af multipel sklerose arbejder efter GRADE-metoden.

#### 4.1 Litteratursøgning og -udvælgelse

RADS har baseret sine anbefalinger på resultater fra randomiserede, kontrollerede undersøgelser af de omhandlede lægemidler i de godkendte doseringer, publiceret efter peer-review frem til 1. december 2014. Der er primært anvendt placebo-kontrollerede studier, og hvor disse foreligger er anvendt sammenligninger med aktiv komparator. Til beskrivelserne af lægemidlernes bivirkninger har RADS desuden inddraget ikke-randomiserede studier, især vedr. sjældne bivirkninger som f.eks. PML.

<sup>1</sup> Per oktober 2013 er der markedsført et produkt indeholdende mitoxantron i Danmark. Dette er imidlertid ikke godkendt til MS. Et andet produkt, der har indikationen, markedsføres for tiden ikke i Danmark, men indkøbes af Rigshospitalet pba særlig tilladelse fra Sundhedsstyrelsen.

#### 4.2 Patienter, interventioner, komparatorer og kritiske effektmål

I denne sammenhæng skelnes mellem følgende patientgrupper

- CIS-patienter
- RRMS-patienter med gennemsnitlig sygdomsaktivitet, som ikke tidligere har været behandlet (1. linje)
- RRMS-patienter med særlig høj sygdomsaktivitet (hurtigt udviklende svær atakvis MS, defineret ved 2 eller flere invaliderende attaker, hvor der er behov for en hurtig og kraftig behandlingseffekt), som ikke tidligere har været behandlet (1. linje)
- RRMS-patienter, som er velbehandlede på nuværende behandling
- RRMS-patienter, som har sygdomsgennembrud på nuværende behandling
- RRMS-patienter, som har betydende bivirkninger på nuværende behandling
- SPMS-patienter med eller uden overlejlrede attakker

For CIS-patienter er det kritiske effektmål

- Konversion til klinisk sikker MS
- Risiko for udvikling af neutraliserende antistoffer
- Injektionshyppighed
- Ophør med studiemedicin pga bivirkninger

For samtlige RRMS-patientgrupper er de kritiske effektmål i prioriteret rækkefølge

- Årlig attackrate
- Sygdomsforværring (akkumulerede vedvarende deficits)
- Risiko for udvikling af neutraliserende antistoffer
- Injektionshyppighed
- Ophør med studiemedicin pga bivirkninger
- Injektionsbivirkninger (lokale hud- og underhudsreaktioner)

Behandlingsmålet ved behandling af patienter med RRMS er at forebygge udvikling til progressiv sygdom.

Årlig attackrate er et kritisk effektmål, idet det for de sygdomsramte er den væsentligste sygdomsmanifestation initialt i forløbet. Attackraten er svagt associeret til vedvarende forværring [46]. Den langsigtede effekt af reduktion af attackraten med immunmodulerende behandling er ikke undersøgt i randomiserede studier for nogen af de anvendte behandlinger.

Vedvarende sygdomsforværring er den negative fysiske og mentale udvikling af tilstanden og indirekte et mål for udvikling i begrænsende faktorer for individets livsudfoldelse. Vedvarende sygdomsforværring måles indirekte ved scoring på EDSS-skalaen (Expanded Disability Status Scale). I de fleste studier opgøres vedvarende forværring i hele den randomiserede gruppe ved anvendelse af begrebet Sustained Progression over 12 eller 24 uger. Der anvendes overlevelsstatistiske analyser, hvor den enkelte deltager censureres efter opnåelse af vedvarende forværring i den forud fastlagte periode. Eventuel ændring i EDSS efterfølgende registreres ikke. Derved inkorporeres en formentlig ikke ubetydelig bias til fordel for den aktive behandling, idet sandsynligheden for forværring på EDSS-skalaen, er større i placebogruppen på grund af en større attackrate. Dette er formentlig årsagen til, at der i de fleste studier over 2 år kan påvises en signifikant mindre vedvarende forværring i den aktive gruppe i forhold til placebogruppen. Det er ikke undersøgt om de immunmodulerende behandlinger vi har til rådighed påvirker vedvarende forværring ud over 2 år. Andelen med vedvarende forværring er i øvrigt lav i de fleste studier og især studier af nyere dato, idet patienterne inkluderes tidligt i deres sygdomsforløb, hvor der typisk ikke ses vedvarende forværring. Desuden er definitionen af RRMS ændret, hvorfor patienter i nyere studier har lavere EDSS-score end i ældre studier.

Der er konsensus om, at NAb reducerer eller ophæver effekten af IFN beta og om at immunogenicitet bør indgå i beslutninger om præparatvalg, omend behandlingseffekten kan være bevaret ved lave NAb koncentrationer [34, 41].

Injektionshyppighed medtages, idet den er af betydning for compliance, se afsnit 5.3.

De lægemidler der sammenlignes, har forskellige virkningsmekanismer, og også meget forskellige bivirkningsprofiler. Derfor anvendes andelen der ophører med studiemedicin pga bivirkninger som en proxyparameter for lægemidternes samlede bivirkningstygde. Denne fremgangsmåde har dog betydelige svagheder, når man sammenligner på tværs af studier. Fx fordi behandlingerne medfører høje frafaldsrater i nogle studier, men ikke i andre. Desuden kan incitamentet til at vedblive på studiemedicinen være forskellig mellem studier, afhængig af hvilke lande patienterne er rekrutteret fra. Endelig er der ikke i alle publikationer differentieret tydeligt mellem ophør af anden grund og ophør pga. bivirkninger.

Injektionsbivirkninger bør medtages i vurderingen, da injektioner med disse immunaktive substanser - i modsætning til andre subkutane injektioner, som anvendes kronisk (fx insulin ved diabetes) - medfører en høj grad af lokal irritation og hos en mindre gruppe egentlig blivende vævsskade. Systemiske injektionsreaktioner i form af influenzalignende symptomer (feber, muskelsmerter, hovedpine) ses i forbindelse med IFN-beta. Reaktionerne forekommer hyppigt i begyndelsen af behandlingen, og kun hos få forsvinder denne bivirkning helt over tid. Det er en klinisk erfaring, at en andel af patienterne på den baggrund har nedsat arbejdsevne.

For SPMS-patienter er det kritiske effektmål

- Vedvarende sygdomsforværring (akkumulerede permanente deficits)

## 5 Lægemiddelvurdering

I det følgende præsenteres de omhandlede lægemidlers effekt og bivirkninger, risikoen for udvikling af neutraliserende antistoffer, værdier og præferencer samt compliance-/conveniencemæssige forhold.

### 5.1 Effekt og bivirkninger

#### **Effekt og bivirkninger vedr CIS**

Der foreligger ingen direkte sammenligninger af lægemidlerne, der er godkendt til CIS. Alle har i placebo-kontrollerede undersøgelser vist signifikant effekt på konversionsraten [3-7, 47]. Det er RADS' vurdering, at præparaterne er sammenlignelige mht effekt på konversionsraten. Det skal bemærkes, at IFN beta-1a 44 mkg doseret én gang ugentligt har samme effekt som 44 mkg doseret tre gange ugentligt [4], men at den lave dosis ikke er godkendt til behandling af CIS.

Vedr. ophør med studiemedicin pga bivirkninger ses intet tydeligt mønster (bortset at flere i aktiv behandling end placebobehandling stopper), og RADS vurderer, at injektionsmidlerne er sammenlignelige hvad angår bivirkningstygden. Teriflunomid, som administreres oralt, medfører derimod ikke væsentligt flere behandlingsophør end placebo i TOPIC-studiet. De absolutte ophørstal er højere end forventet, men skyldes formentlig, at patienter med selv let stigning i leverenzymen jf. protokollen skulle udgå.

Se tabel 1 i bilag 1 for de konkrete resultater.

#### **Effekt og bivirkninger vedr RRMS og SPMS**

##### *Overordnet vurdering af evidensens kvalitet*

Populationerne i studierne er heterogene hvad angår sygdomsaktiviteten, patienternes status som *de novo* eller tidligere behandlede. Der har med tiden været en tendens til at inkludere patienter med mindre sygdomsaktivitet i form af færre angreb og lavere EDSS-score. Desuden har langt de fleste patienter i studierne RRMS, men i enkelte studier er der inkluderet en lille gruppe SPMS-patienter med angreb. Desuden er de diagnostiske kriterier ændret flere gange, f.eks. klassificeres en del patienter, som tidligere ville have fået diagnosen CIS, i dag som RRMS-patienter.

##### Teriflunomid

Der foreligger i fase III-studierne en sammenligning mellem teriflunomid 14 mg og placebo, hvori man så en signifikant forbedring på angrebsrate og vedvarende sygdomsforværring [25]. Tilsvarende findes en sammenligning mellem teriflunomid og IFN beta-1a 44 mkg s.c. 3 gange ugentligt, hvor teriflunomid 7 mg dagligt var signifikant dårligere end IFN beta, mens teriflunomid 14 mg dagligt peroralt havde en gennemsnitlig effekt på angreb, der var identisk med effekten af IFN beta-1a 44 mkg s.c 3 gange ugentligt [26]. Studiet er imidlertid lille med kun 324 patienter og et composite endpoint, som ikke før er anvendt. Post hoc analyser af de kliniske effekter eller subgruppeanalyser af disse kan derfor ikke tillægges selvstændig værdi.

Teriflunomid er et svagt immunsupprimerende lægemiddel, men der er ikke i de klinisk kontrollerede undersøgelser nogen væsentlig overvægt i infektioner, og der er ikke set opportunistiske infektioner. De væsentligste bivirkninger er let, evt. moderat hårtab og gastrointestinale symptomer.

I en direkte sammenligning med IFN beta ses færre og mildere bivirkninger, og færre der stopper behandling pga. bivirkninger i teriflunomid-gruppen (22 % vs 11 %). [26]. Der kræves hyppige blodprøvekontroller i de første 6 måneder af behandlingen.

Graviditet og amning: Må ikke anvendes under graviditet og amning [45]. Er kontraindiceret til gravide kvinder og kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker antikonception under behandlingen med teriflunomid og efterfølgende, så længe plasmaniveauet er over 0,02 mg/l. Graviditet skal udelukkes, før behandlingen påbegyndes (se pkt. 4.6). Teriflunomid ophobes i organismen og udskilles langsomt, således at der i gennemsnit går 8 måneder, før koncentrationen i vævene er så lav, at graviditet kan tilrådes. Ved behandling af kvinder i den fertile alder skal behandleren derfor i samarbejde med patienten specifikt tage hensyn til, at sikker prævention anvendes under behandlingen med teriflunomid. Kvinder, der ønsker at blive gravide, skal enten vente gennemsnitligt 8 måneder efter afsluttet behandling eller gennemgå en 11-dages behandling med aktivt kul eller cholestyramin. Teriflunomid påvirker ikke sædkvaliteten hos mænd.

*Skærpet indberetningspligt.* Læger har ifølge bekendtgørelse nr. 826 pligt til at indberette alle alvorlige bivirkninger til Sundhedsstyrelsen senest 15 dage efter, at de får en formodning herom. Derudover har læger pligt til at indberette alle uventede bivirkninger og alle bivirkninger, som er forårsaget af ny medicin – det vil sige, medicin, der har været på markedet i under to år. 15 dages indberetningspligten for alvorlige bivirkninger gælder således fra det tidspunkt lægen får en formodning om bivirkningen og altså ikke fra tidspunktet, hvor bivirkningen er opstået hos patienten. I visse tilfælde vil en formodning om en bivirkning hos en patient opstå med en vis forsinkelse – og nogle gange måske flere år efter, at patienten har oplevet bivirkningen. Disse bivirkninger skal også indberettes til Sundhedsstyrelsen.

#### Dimethylfumarat

Der foreligger 2 randomiserede fase III-studier, DEFINE [29] og CONFIRM [30]. Ingen af studierne er head-to-head sammenligninger.

I DEFINE undersøgte effekten af dimethylfumarat 240 mg 2 gange dagligt over for placebo, og der fandtes signifikant lavere attackrater og reduktion af vedvarende sygdomsforværringen. I CONFIRM (n=1.430) sammenlignedes også med placebo, men herudover var der en referencegruppe, der modtog glatirameracetat. Der fandtes signifikant lavere attackrate i de aktivt behandlede grupper sammenlignet med placebo, men ikke reduktion af vedvarende sygdomsforværringen. I en post-hoc sammenligning af dimethylfumarat og glatirameracetat påvistes ikke signifikant forskel i attackraten. De relative risikoreduktioner i den årlige attackrate (vs. placebo) var i dimethylfumarat-armen 44 % og i glatirameracetat-armen 29 %. Det europæiske lægemiddelagentur (EMA) skriver i sin offentligt tilgængelige assessment report, at en indirekte sammenligning af disse tal som minimum antyder, at der er sammenlignelig effekt [44].

Dimethylfumarat undergår en hurtig hydrolyse til dets primære metabolit monomethylfumarat. Virkningsmekanismen er ikke fuldstændig belyst. Det er vist, at dimethylfumarat opregulerer Nrf2-afhængige antioxidantgener og på den måde påvirkes det oxidative stress, der er en af de skadelige mekanismer ved inflammatoriske processer. Immunsystemet påvirkes på flere måder i antiinflammatorisk retning, blandt andet ses et gennemsnitligt fald i cirkulerende lymfocytter med ca. 30 %.



Der er derfor behov for regelmæssig leukocyt- og differential-tælling. De hyppigste bivirkninger er rødme og varmfornemmelse (flushing), diarré, kvalme og øvre og nedre mavesmerter. I en direkte sammenligning med glatirameracetat ses samme andel [30], der stopper med behandling pga. bivirkninger, men injektionsbivirkninger til glatirameracetat forekommer usædvanligt sjældent i studiet. Et tilfælde af PML er set hos en patient i behandling med dimethylfumarat med samtidig svær lymfocytopeni [50]. Det er RADS' vurdering, at bivirkningsbyrden ved dimethylfumarat er favorabel sammenlignet med injektions-præparaterne.

Graviditet og amning: Kvinder i den fødedygtige alder bør benytte passende antikonception. Bør ikke anvendes under graviditet og amning pga. utilstrækkelige data [45].

*Skærpet indberetningspligt.* Læger har ifølge bekendtgørelse nr. 826 pligt til at indberette alle alvorlige bivirkninger til Sundhedsstyrelsen senest 15 dage efter, at de får en formodning herom. Derudover har læger pligt til at indberette alle uventede bivirkninger og alle bivirkninger, som er forårsaget af ny medicin – det vil sige, medicin, der har været på markedet i under to år. 15 dages indberetningspligten for alvorlige bivirkninger gælder således fra det tidspunkt lægen får en formodning om bivirkningen og altså ikke fra tidspunktet, hvor bivirkningen er opstået hos patienten. I visse tilfælde vil en formodning om en bivirkning hos en patient opstå med en vis forsinkelse – og nogle gange måske flere år efter, at patienten har oplevet bivirkningen. Disse bivirkninger skal også indberettes til Sundhedsstyrelsen.

#### IFN beta

Overordnet har de rekombinante IFN beta-præparater den samme virkningsmekanisme, idet IFN beta-1a og IFN beta-1b binder til den samme receptor (IFNAR) [8]. Der er foretaget flere komparative studier; INCOMIN-studiet [9], EVIDENCE-studiet [10] og Dansk komparativt IFN-studie [11].

INCOMIN-studiet [9], der var et ublindt studie med et lille antal patienter og skæv fordeling af patienterne, viste større klinisk effekt både med hensyn til sygdomsprogression og årlig attackrate af IFN beta-1b 250 mkg. s.c. hver anden dag sammenlignet med IFN beta-1a 30 mkg i.m. en gang ugentligt. Studiets kvalitet taget i betragtning tillægges dette dog ikke væsentlig værdi.

EVIDENCE-studiet [10] sammenlignede IFN beta-1a 44 mkg. s.c. tre gange ugentligt med IFN beta-1a 30 mkg i.m. en gang ugentligt og viste en større effekt på den årlige attackrate af den subcutane formulering efter 24 uger, men ikke efter 48 uger. Der var ikke forskel på andelen med vedvarende sygdomsprogression. Studiet var ublindt, havde en kort varighed (24 uger og med forlængelse til 48 uger) og en utraditionel første effektparameter i form af tid til første attack, hvilket dog er hævdet at være et mere sensitivt effektmål end den årlige attackrate [14]. Om end begge studier således havde svagheder pegede de dog i retning af en dosis-respons effekt. Denne antagelse svækkes på den anden side af et randomiseret ublindt dansk studie [11], der viste helt identisk effekt på antal attacker af IFN beta-1b 250 mkg s.c. hver anden dag og IFN beta-1a 22 mkg s.c. kun en gang ugentligt.

Ved sammenligning af to doseringer af samme præparat var der kun marginal forskel mellem IFN beta-1a 22 og 44 mkg tre gange ugentligt [12]. IFN beta-1a 60 mkg i.m. en gang ugentligt var ikke mere effektiv end standarddoseringen på 30 mkg en gang ugentligt [13], og IFN beta-1b 500 mkg s.c. hver anden dag var ikke mere effektivt end standarddoseringen på 250 mkg hver anden dag [8].



Peg-IFN beta-1a er i en enkelt RCT med 1.500 inkluderede vist at være mere effektiv end placebo hvad angår både attackrate og vedvarende sygdomsforværring. Den placebo-kontrollerede fase varede dog kun 48 uger [48].

Overordnet tillægges resultaterne fra de placebo-kontrollerede studier størst værdi, idet disse er af højere kvalitet end head-to-head studierne, som bl.a. er ublindede. Den overordnede konklusion er, at der ikke er væsentlige forskelle i effekten af de forskellige interferoner.

Bivirkningsprofilen for de forskellige IFN beta-præparater er stort set ens [31]. De kan inducere leverpåvirkning og thyreoidea peroxidase-antistoffer. I RCT'erne ses ingen forskel på influenzalignende symptomer mellem interferonerne, men det er dokumenteret i et dansk registerstudie, at interferon beta-1a i.m. er forbundet med hyppigere forekomst af tilbagevendende influenzasymptomer [49] end de øvrige interferoner. Dette er i overensstemmelse med den kliniske erfaring. Der er endnu kun begrænset klinisk erfaring med det pegylerede interferon.

De subkutant administrerede præparater kan i varierende grad medføre ændringer i hud og underhud, så injektionerne ofte bliver sværere at gennemføre og mere smertefulde ved langtidsbehandling. Hudreaktionerne er kun sjældent alvorlige, selvom enkelte tilfælde med nekroser eller abiotrofier er set. Selvom de specifikke bivirkninger er afhængige af administrationsvejen, vurderes den samlede bivirkningsbyrde at være på samme niveau. I direkte sammenligning med oral behandling ses en høj frekvens af patienter, som stopper behandlingen pga. bivirkninger: I TENERE-studiet udgår 22 % i IFN beta-armen mod 11 % i teriflunomid-armen. De absolutte ophørstal er højere end forventet, men skyldes formentlig, at patienter med selv let stigning i leverenzymet jf. protokollen skulle udgå. Den hyppigst forekommende bivirkning hos de IFN beta-behandlede er influenza-lignende symptomer, som ses hos 54 % [26]. I et head-to-head studie (REGARD) med glatirameracetat vs. IFN beta ses, at omkring en 1/3 af patienterne har injektionsreaktioner [16]. I et andet studie ses også injektionsbivirkninger på både IFN beta (48 %) og glatirameracetat (58 %) [17]. Sidstnævnte tal stemmer overens med de kliniske erfaringer.

Graviditet og amning: Kvinder i den fødedygtige alder bør benytte passende antikonception. Behandlingsstart under graviditet er kontraindiceret. Bør ikke anvendes under graviditet og amning pga. utilstrækkelige data [45].

#### Glatirameracetat

Et sammenlignende studie af glatirameracetat (GA) 40 mg dgl. og 20 mg dgl., var negativt på den primære effektparameter, men viste dog en positiv effekt på en række sekundære effektparametre, herunder attackraten [15]. Glatirameracetat er i to randomiserede undersøgelser blevet sammenlignet direkte med IFN beta-1a 44 mkg. s.c. tre gange ugentligt [16] og IFN beta-1b 250 mkg. s.c. hver anden dag [17] hos patienter med attackvis MS. I begge undersøgelser viste glatirameracetat sig ligeværdigt med IFN beta i alle kliniske effektmål. Et stort multicenter RCT sponsoreret af NIH sammenlignede GA med IFN beta-1a i.m. og begge enkeltstoffer med den ikke-godkendte kombinationsbehandling (IFN beta + GA) [18]. Denne undersøgelse er et head-to-head trial som sammenligner to forskellige behandlinger udført efter bedste standard med såkaldt dobbelt-blindet dobbelt-dummy teknik. Her ses en statistisk signifikant forskel i attackraten til fordel for GA (vs IFN beta), men RADS vurderer, at denne forskel ikke har væsentlig klinisk betydning. Der ses ikke forskel i vedvarende sygdomsforværring mellem enkeltstofferne.

Der er således intet der tyder på væsentlige forskelle i den kliniske effekt af glatirameracetat og IFN beta.

Glatirameracetat har sædvanligvis ikke systemiske bivirkninger bortset fra sjældnere tilfælde af kortvarigt ildebefindende i tilslutning til injektionerne, men en del patienter får ømme subkutane noduli på injektionsstederne, og også her kan ses abiotrofier med pletvist svind af underhudsvæv. I direkte sammenligninger mellem GA og INF ses ingen forskelle [16,17]. Dette skyldes formentlig studierne korte varighed og et dansk registerstudie viser da også, at en betydelig højere andel af de GA-behandlede patienter oplever injektionsproblemer [49].

Graviditet og amning: Kvinder i den fødedygtige alder bør benytte passende antikonception. Er kontraindiceret under graviditet. Bør ikke anvendes under graviditet og amning pga. utilstrækkelige data [45].

#### Alemtuzumab

Der foreligger to randomiserede undersøgelser [27,28], der sammenligner alemtuzumab 12 mg dagligt i 5 dage og 12 mg dagligt i 3 dage efter 12 måneder med IFN beta-1a 44 mkg s.c. 3 gange ugentligt. Som 1. linje behandling var alemtuzumab signifikant bedre end IFN beta hvad angår attackrate, hvorimod der i denne undersøgelse, der var karakteriseret ved en meget beskedent sygdomsprogression i placebo-gruppen, ikke kunne påvises forskel i sygdomsprogression. Som 2. linje behandling var alemtuzumab signifikant bedre end IFN beta, både hvad angår attackrate og sygdomsprogression. [28]

De mest fremtrædende bivirkninger ved alemtuzumab er infusionsreaktioner, som forekommer hos hovedparten af patienterne, men næsten udelukkende ved den første infusion. Behandlingskrævende og oftest irreversible thyroideasygdomme optrådte hos 20 % af patienterne i de 2-årige fase III-undersøgelser, men hos 36 % ved opfølgning i op til 5 år. Infektioner forekom med øget hyppighed, hvor luftvejsinfektion, urinvejsinfektion og herpes virusinfektion var de mest almindelige. Idiopatisk trombocytopenisk purpura udvikles hos nogle få procent af patienterne. I fase II-undersøgelsen var der et dødsfald blandt patienter med idiopatisk trombocytopenisk purpura, men dette sås ikke i fase III-undersøgelserne. I fase III-undersøgelserne var der ingen tilfælde af Goodpasture syndrom, men nyretransplantationskrævende tilfælde er tidligere set hos patienter med multipel sklerose i behandling med alemtuzumab. Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) er ikke observeret i kliniske trials hos patienter med multipel sklerose, men PML er forekommet hos patienter i behandling med alemtuzumab, hovedsageligt patienter med maligne sygdomme, der prædisponerer til PML.

Da alvorlige bivirkninger kan debutere flere år efter den sidste dosis af alemtuzumab, skal patienterne følges med månedlige blod- og urinprøver samt stofskifteundersøgelser hver 3. måned i 4 år efter den sidste dosis af alemtuzumab.

Graviditet og amning: Kvinder i den fødedygtige alder bør benytte passende antikonception under og 4 måneder efter afsluttet behandling. Bør ikke anvendes under graviditet og amning pga utilstrækkelige data [45].

### Natalizumab

Natalizumab har vist sig effektivt til behandling af attackvis MS, idet attackraten under behandling reduceres signifikant i forhold til placebo [19]. Forskellen er numerisk væsentligt større end den, der ses i placebokontrollerede undersøgelser af IFN beta og glatirameracetat. Under kliniske forsøg med natalizumab er der ikke fundet en væsentlig højere forekomst af infektioner end under behandling med placebo.

Behandlingen medfører dog en risiko for udvikling af den potentielt dødelige virusinfektion i hjernen, progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) [32]. Ved udgangen af juli 2013 havde mere end 118.000 patienter modtaget natalizumab behandling, og der var konstateret 395 tilfælde af PML. Mortaliteten ved PML er lidt over 20 %.

PML forårsages af JC virus, der er en alment forekommende virus, som ca. 50-60 % af befolkningen huser. JC virus forårsager hos immunkompetente personer ingen sygdom. Der er flere faktorer, der sammen giver anledning til PML hos patienter behandlet med natalizumab. Det er en nødvendighed, at personen er inficeret med JC virus, og at virus skal undergå mutationer for at blive sygdomsfremkaldende. Endelig må genetiske forhold antages at være bestemmende for, hvorvidt en person rammes af PML under behandling med natalizumab. Det er nu muligt at konstatere, hvorvidt en person er smittet med JC virus ved hjælp af en blodprøve, hvor antistoffer mod JC virus måles.

Hos personer, som er JC virus antistofnegative, er risikoen for at få PML tæt ved 0. Hos JC virus antistofpositive patienter i forudgående behandling med immunsuppression øges risikoen med en faktor 4, og behandling udover 24 måneder fordobler risikoen. Højeste risiko har således patienter, der er JC virus antistofpositive, som tidligere har modtaget immun-supprimerende behandling og behandles udover 2 år, hvor risikoen for PML kan estimeres til 11 pr. 1.000 patienter i de følgende 2 år. Hos patienter uden tidligere immunsuppression er risikoen for PML ved behandling udover 2 år, ca. 6 pr. 1.000 patienter for hver 2 års behandling [33].

På grund af bivirkningsprofilen er natalizumab generelt godkendt til 2. linjebehandling og kun som 1. linjebehandling af patienter med særlig høj sygdomsaktivitet.

Graviditet og amning: Kvinder i den fødedygtige alder bør benytte passende antikonception. Bør ikke anvendes under graviditet og amning pga. utilstrækkelige data [45].

### Fingolimod

I fase III studierne medførte behandling med fingolimod en reduktion i den årlige attackrate sammenlignet med placebo [20], og der fandtes en statistisk signifikant reduktion af den årlige attackrate ved sammenligning med behandling med IFN beta-1a i.m. [21]. Også tidspunktet for vedvarende sygdomsprogression blev udskudt ved behandling med fingolimod. Effekten af fingolimod er også ved indirekte sammenligning større end effekten af IFN beta og glatirameracetat.

Fingolimod er en sphingosin-1-phosphat (S1P) receptor modulator, der medfører en reduktion af lymfocytter i blodbanen. S1P receptorer findes i mange væv, og dette medfører risiko for en række forskellige bivirkninger. Blandt de hyppigste bivirkninger af fingolimod er hovedpine, diarré, rygsmerter, leverenzymstigning, hoste samt øgning af det systoliske blodtryk. Risikoen for infektioner, hyppigst luftvejsinfektioner, er øget, og der er rapporteret 3 tilfælde af dødeligt forløbende herpes infektioner, heraf dog 2 hos patienter, der fik en større dosis end den markedsførte. Der findes S1P-receptorer i hjertet, og derfor kan påbegyndelse af behandling med fingolimod medføre et forbigående fald i hjertefrekvensen og kan være forbundet med

forsinkelse af den atrioventrikulære impulsoverledning. Efter første dosis begynder faldet i hjertefrekvensen inden for en time og er maksimalt efter ca. 4-5 timer.

Anvendelse af fingolimod hos patienter med 2. grads AV-blok eller derover, syg sinusknude syndrom, iskæmisk hjertesygdom, kongestiv hjerteinsufficiens eller betydelig kardiovaskulær sygdom kan være forbundet med risici. Da påbegyndelse af behandling med fingolimod medfører nedsat hjertefrekvens, må fingolimod ikke gives sammen med visse antiarytmika.

På grund af bivirkningsprofilen er fingolimod generelt godkendt som 2. linjebehandling og kun som 1. linjebehandling af patienter med særlig høj sygdomsaktivitet.

Graviditet og amning: Kvinder i den fødedygtige alder bør benytte passende antikonception. Bør ikke anvendes under graviditet og amning pga. utilstrækkelige data [45].

#### Mitoxantron

Hos patienter med attakvis multipel sklerose og udtalt sygdomsaktivitet, eller patienter med sekundær progressiv MS med eller uden overlejlrede akutte angreb [22-24], medførte behandling med mitoxantron 6-12 mg/m<sup>2</sup> hver 3. måned en signifikant reduktion i angrebsfrekvensen og i antallet af patienter med vedvarende sygdomsprogression.

Mitoxantron har betydelige bivirkninger i form af forbigående knoglemarvssuppression med maksimal leuko- og trombocytopeni efter 10-13 dage. Degenerativ kardiomyopati, som kan progrediere til intraktable hjerteinsufficiens, ses med øget hyppighed med tiltagende kumuleret dosis, men bliver sædvanligvis først signifikant efter kumuleret indgift af ca. 100 mg/m<sup>2</sup> legemsoverflade. Endvidere ses dosisafhængige generelle cytostatikabivirkninger, bl.a. kvalme og opkastninger, hårtab og infektion i mundhulen.

Sekundær amenoré optræder hos 10-20 % af fertile kvinder, tiltagende med stigende alder. Sekundær akut myeloid leukæmi forekommer i op til 1 ud af 150 behandlede patienter.

Graviditet og amning: Kvinder i den fødedygtige alder bør benytte passende antikonception. Må kun anvendes under graviditet under visse forudsætninger og må ikke anvendes under amning [45].

#### Samlet vurdering

Det vurderes, at effekten på angrebsraten af teriflunomid, dimethylfumarat, interferonerne og glatirameracetat er af samme størrelsesorden. Det vurderes også, at effekten på angrebsraten af alemtuzumab, fingolimod, natalizumab og mitoxantron er større end effekten på angrebsraten af disse.

Se tabel 2 i bilag 1 for de konkrete resultater.

#### **Neutraliserende antistoffer mod IFN beta**

Interferon-præparaterne adskiller sig fra hinanden med hensyn til deres tilbøjelighed til at inducere neutraliserende antistoffer (NAbs). Forekomsten af antistoffer, specielt i høj dosering har vist en klar negativ effekt på angrebsraten [34, 35].

Hyppigheden af NAbs er højest ved IFN beta-1b 250 mkg s.c. hver anden dag og lavest ved Peg-IFN beta-1a 125 mkg s.c. hver anden uge [35-37]. NAbs induceret af IFN beta-1b forekommer ofte i lavere koncentrationer end NAbs induceret af IFN beta-1a. Patienter med NAbs induceret af IFN beta-1b har en større sandsynlighed for under fortsat behandling i flere år atter at blive NAb-negative (ca. 50 % efter 3 år afhængigt af titer) end patienter, hvis NAb-

positivitet var induceret af IFN beta-1a [38,39]. Der er krydsreaktivitet mellem NAbs og alle IFN beta-præparater uanset hvilket præparat, der inducerede NAbs [40].

Patienter behandlet med pegyleret INF har således en meget lav risiko for at udvikle NAbs, IFN beta-1a i.m. har en lav risiko for at udvikle NAbs, patienter behandlet med IFN beta-1a s.c. er i intermediær risiko, og patienter behandlet med IFN beta-1b s.c. er i højere risiko for at udvikle NAbs.

Se tabel 3 i bilag 1 for de konkrete resultater.

## 5.2 Værdier og præferencer

Der er i dag konsensus om, at NAbs reducerer eller ophæver effekten af IFN beta og om at immunogenicitet bør indgå i beslutninger om præparatvalg, omend behandlingseffekten kan være bevaret ved lave NAb koncentrationer [34, 41].

## 5.3 Compliance/convenience

I Global Adherence Project (GAP) har man ved hjælp af spørgeskemaer undersøgt adherence til de forskellige injektionspræparater. 2.648 patienter fra 22 lande (inklusive Danmark) deltog.

75 % af de adspurgte havde ikke undladt én eneste dosis i de 4 uger, der gik forud for spørgeskemaet, hvilket var kriteriet for adherence. Ved parvise sammenligninger var der signifikant bedre adherence til præparater med lavere injektionsfrekvens end til præparater med hyppig injektionsfrekvens. Særligt i den tidlige fase af MS fandt mange patienter det ikke acceptabelt med daglige injektioner [42]. RADS mener på denne baggrund, at præparater med lavere injektionsfrekvens skal foretrækkes frem for præparater med højere injektionsfrekvens.

RADS vurderer, at to daglige orale doseringer ikke medfører markant dårligere compliance/adherence end én daglig oral dosering. Dette understøttes af en compliance-rapport fra Institut for Rationel Farmakoterapi, der anbefaler, at lægemidler der doseres én eller to gange dagligt almindeligvis bør foretrækkes [51].

## 5.4 Konklusion vedr. anvendelsen af lægemidlerne

### 5.4.1. Behandling af CIS

Til CIS-patienter **rekommanderes**

- teriflunomid 14 mg p.o. x 1 dgl.

Teriflunomid har samme effekt som de øvrige godkendte behandlinger, men lavere andel der ophører med behandling pga. bivirkninger.

RADS estimerer, at 70 % af CIS-patienterne kan behandles med det rekommanderede lægemiddel.

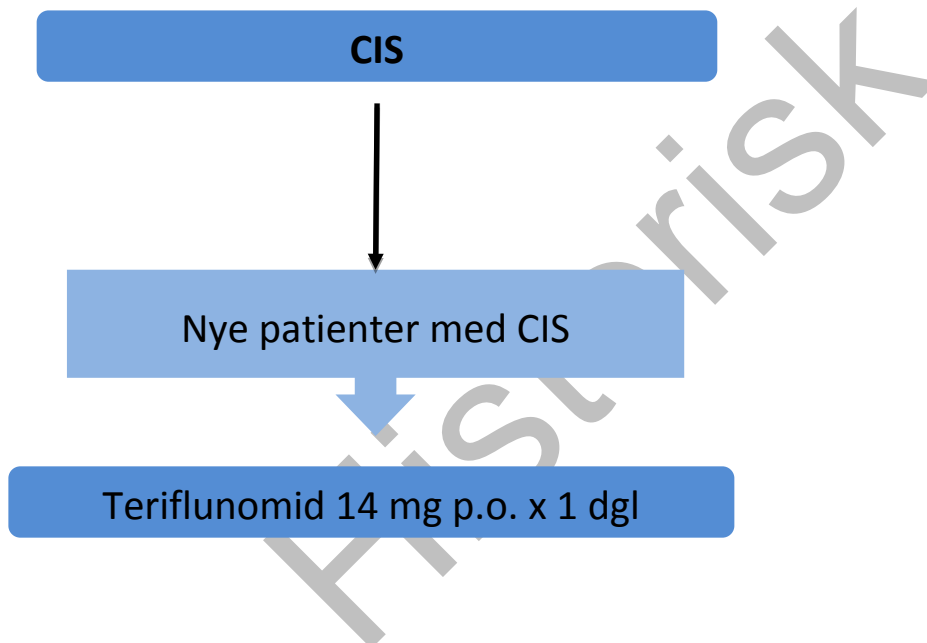
Følgende lægemidler **rekommanderes med forbehold** i prioriteret rækkefølge

1. IFN beta-1a i.m. 30 mkg x 1 ugtl.
2. IFN beta-1a s.c. 44 mkg x 3 ugtl.
3. Glatirameracetat 20 mg s.c. x 1 dgl.
4. IFN beta-1b s.c. 250 mkg. hver 2. dag.

Det skal bemærkes, at IFN beta-1a 44 mkg doseret én gang ugentligt har samme effekt som 44 mkg doseret tre gange ugentligt [4], men at den lave dosis ikke er godkendt til behandling af CIS.

Injektionspræparaterne er velkendte gennem mange år og vides ikke at indebære risiko for sent optrædende bivirkninger. Patienter kan være utrygge ved et nyt præparat, hvor risikoen for sent optrædende bivirkninger er langt mindre kendt og ønske et af de velkendte præparater, hvilket må respekteres.

Effekten af injektionspræparaterne er ikke væsentlig forskellig. Risikoen for udvikling af neutraliserende antistoffer er lavest for pegIFN, lav for IFN beta-1a og højest for IFN beta-1b. Tilsvarende er pegIFN mest fordelagtig mht injektionshyppighed. Influenzalignende symptomer forekommer hyppigst ved brug af IFN beta-1a. Glatirameracetat har samme effekt som interferonerne og indebærer ikke risiko for udvikling af antistoffer eller influenzalignende bivirkninger. Lægemidlet skal dog injiceres dagligt.



### 5.4.2. Behandling af RRMS

Her må behandlingsbehov vurderes ud fra disse forskellige kliniske situationer:

- I. RRMS-patienter med gennemsnitlig sygdomsaktivitet, som ikke tidligere har været behandlet (1. linje)
- II. RRMS-patienter med særlig høj sygdomsaktivitet (hurtigt udviklende svær attackvis MS, defineret ved 2 eller flere invaliderende angreb, hvor der er behov for en hurtig og kraftig behandlingseffekt), som ikke tidligere har været behandlet (1. linje)
- III. RRMS-patienter, som er velbehandlede på nuværende behandling
- IV. RRMS-patienter, som har sygdomsgennembrud på nuværende behandling
- V. RRMS-patienter, som har betydelige bivirkninger på nuværende behandling

#### **I) RRMS-patienter med gennemsnitlig sygdomsaktivitet, som ikke tidligere har været behandlet (1. linjebehandling)**

Til patienter med gennemsnitlig sygdomsaktivitet **rekommanderes** som ligestillede alternativer

- dimethylfumarat 240 mg p.o. x 2 dgl.
- teriflunomid 14 mg p.o. x 1 dgl.

Teriflunomid og dimethylfumarat vurderes at have effekt på niveau med IFN beta og glatirameracetat. Teriflunomid har dokumenteret en mere favorabel bivirkningsprofil end IFN beta og det vurderes også at gælde i forhold til glatirameracetat. Dimethylfumarat vurderes også at være forbundet med færre og mildere bivirkninger end injektionspræparaterne. Oral behandling er ikke behæftet med risikoen for udvikling af neutraliserende antistoffer. Teriflunomid er ikke egnet til kvindelige patienter med graviditetsønske inden for det nærmeste år. Derudover er der på nuværende tidspunkt ikke data, der dokumenterer, at nye patienter har større fordel af det ene frem for det andet orale alternativ.

RADS estimerer, at mindst 70 % af populationen af nye patienter kan behandles med det rekommanderede lægemiddel.

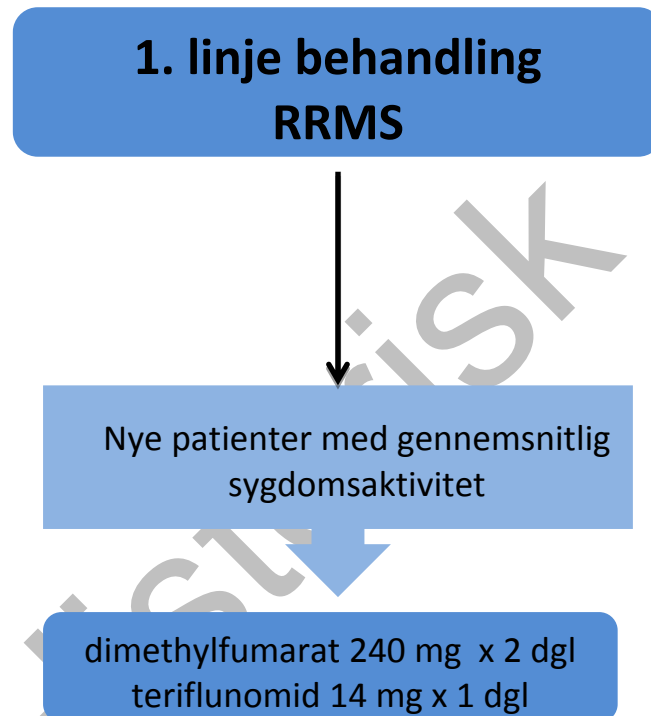
Følgende lægemidler **rekommanderes med forbehold** i prioriteret rækkefølge til patienter med gennemsnitlig sygdomsaktivitet

1. det andet orale alternativ
2. pegIFN beta-1a s.c. 125 mkg. hver 2. uge
3. IFN beta-1a i.m. 30 mkg. x 1 ugtl.
4. glatirameracetat s.c. 20 mg x 1 dgl.
5. IFN beta-1a s.c. 44 mkg. x 3 ugtl.
6. IFN beta-1b s.c. 250 mkg. hver 2. dag

Injektionspræparaterne er velkendte gennem mange år og vides ikke at indebære risiko for sent optrædende bivirkninger. Patienter kan være utrygge ved et nyt præparat, hvor risikoen for sent optrædende bivirkninger er langt mindre kendt og ønske et af de velkendte præparater, hvilket må respekteres.



Effekten af injektionspræparaterne er ikke væsentlig forskellig. Risikoen for udvikling af neutraliserende antistoffer er lavest for pegIFN, lav for IFN beta-1a og højest for IFN beta-1b. Tilsvarende er pegIFN mest fordelagtig mht. injektionshyppighed. Influenzalignende symptomer forekommer hyppigst ved brug af IFN beta-1a. Glatirameracetat har effekt på samme niveau som interferonerne og indebærer ikke risiko for udvikling af antistoffer eller influenzalignende bivirkninger. Lægemidlet skal dog injiceres dagligt.



## **II) RRMS-patienter med udtalt sygdomsaktivitet, som ikke tidligere har været behandlet (1. linjebehandling)**

Til JC-virus antistofnegative patienter med udtalt sygdomsaktivitet **rekommanderes**

- natalizumab 300 mg i.v. hver 4. uge

Natalizumab har en hurtigt indsættende og kraftig behandlingseffekt, men har omvendt også potentielt alvorlige bivirkninger, hvorfor stoffet forbeholdes patienter med særlig høj sygdomsaktivitet.

RADS estimerer, at 75 % af de JC virus antistofnegative RRMS-patienter med særlig høj sygdomsaktivitet kan behandles med natalizumab.

Følgende lægemiddel **rekommanderes med forbehold**

- fingolimod 0,5 mg p.o x 1 dgl.

Fingolimod er mere effektiv, men også mere bivirkningstung, end IFN beta og formentlig også de øvrige 1. linjebehandlinger, hvorfor stoffet forbeholdes patienter med særlig høj sygdomsaktivitet. Effekten er formentlig lavere end den, der ses ved natalizumab, men den orale formulering kan i nogle situationer opveje dette.

Til JC virus antistofpositive patienter med udtalt sygdomsaktivitet **rekommanderes**

- fingolimod 0,5 mg p.o x 1 dgl.

Fingolimod er mere effektiv, men også mere bivirkningstung, end IFN beta og formentlig også de øvrige 1. linjebehandlinger, hvorfor stoffet forbeholdes patienter med særlig høj sygdomsaktivitet.

RADS estimerer, at 80 % af de JC virus antistof positive RRMS-patienter med særlig høj sygdomsaktivitet kan behandles med fingolimod.

Følgende lægemiddel **rekommanderes med forbehold** til de JC virus antistofpositive patienter med udtalt sygdomsaktivitet, som ikke tidligere har fået immunsupprimerende behandling

- natalizumab 300 mg i.v. hver 4. uge i 12 (max. 24) måneder.

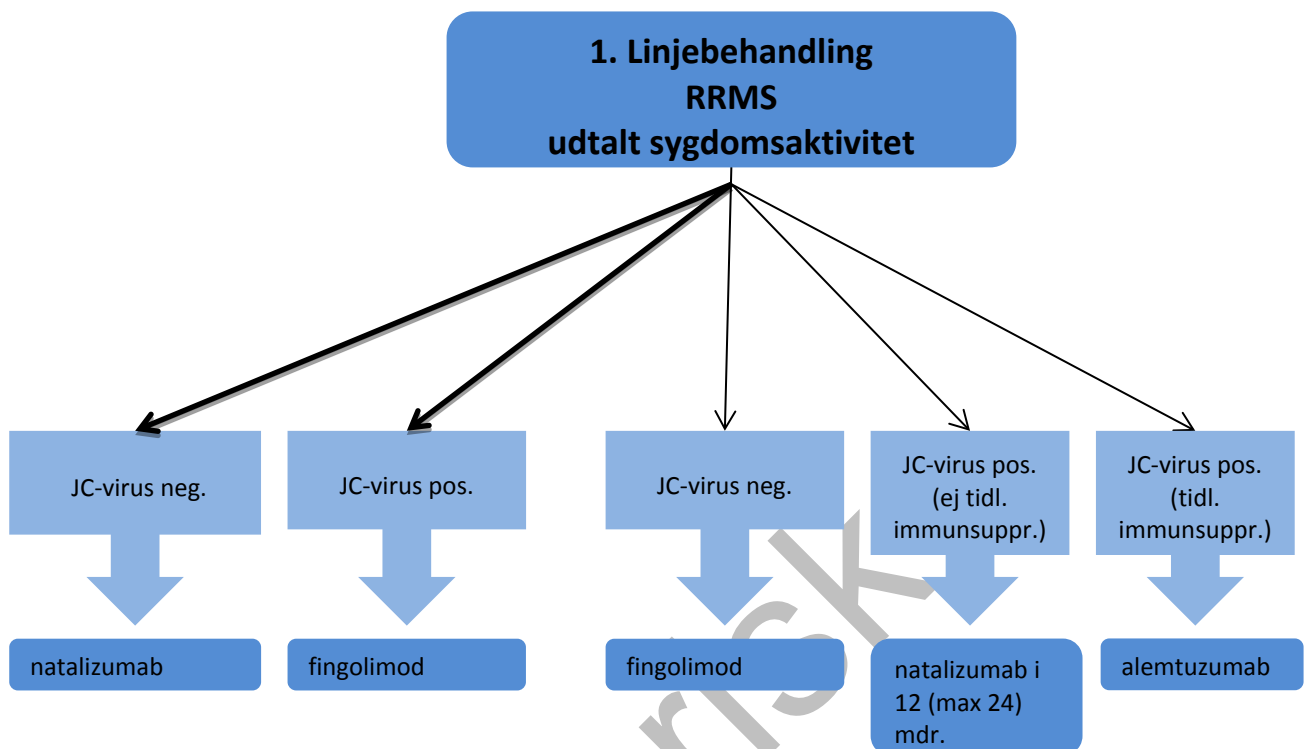
Pga. risikoen for udvikling af PML kan det ikke generelt anbefales at starte behandling med natalizumab hos JC virus antistofpositive patienter, og behandling udover 12-24 måneder hos JC virus antistofpositive patienter må generelt frarådes.

Følgende lægemiddel **rekommanderes med forbehold** til de JC virus antistofpositive patienter med udtalt sygdomsaktivitet, som tidligere har fået immunsupprimerende behandling

- alemtuzumab 12 mg/dag i.v. i 5 dage i måned 0 og i 3 dage i måned 12.

Alemtuzumab har formentlig en endnu kraftigere effekt, men medfører hyppigt irreversible behandlingskrævende thyroidea-bivirkninger og kan medføre immunbetinget trombocytopeni. Behandlingen bør derfor først overvejes i tilfælde med usædvanlig aggressiv atakvis MS med flere invaliderende anfald inden for et år eller mindre, samt kraftig sygdomsaktivitet eller atrofiudvikling på MR skanning af hjernen.

På grund af bivirkningsprofilen og kravet om langvarig nøje overvågning i 4 år efter sidste dosis anbefales brugen af alemtuzumab begrænset til visse afdelinger (som en regionsfunktion), hvilket sikrer et større erfaringsgrundlag på de behandlende afdelinger.



### III) Patienter som er velbehandlede på nuværende behandling

Her **rekommanderes**

- fortsat behandling med det præparat, som patienten aktuelt er i behandling med.

RADS vurderer, at det ikke er en mulighed at substituere et af de parenterale lægemidler med et andet, medmindre dette er lægeligt indiceret. Undtaget herfra er skift mellem de to varianter af IFN beta-1b 250 mkg s.c., idet RADS vurderer, at forskellen mellem de to devices ikke er afgørende.

RADS estimerer, at 95 % af de patienter, som behandles med én variant af IFN beta-1b s.c., kan skifte til den anden.

### IV) Patienter med sygdomsgennembrud på 1. linjebehandling

Til JC virus antistofnegative patienter **rekommanderes**

- natalizumab 300 mg i.v. hver 4. uge

Natalizumab har en hurtigt indsættende og kraftig behandlingseffekt, men har omvendt også potentielt alvorlige bivirkninger, hvorfor stoffet forbeholdes patienter med særlig høj sygdomsaktivitet.

RADS estimerer, at 75 % af de JC virus antistofnegative RRMS-patienter med sygdomsgennembrud på nuværende behandling kan behandles med natalizumab.

Følgende lægemiddel **rekommanderes med forbehold**

- fingolimod 0,5 mg p.o x 1 dgl.

Fingolimod er mere effektiv, men også mere bivirkningstung, end IFN beta og formentlig også de øvrige 1. linjebehandlinger, hvorfor stoffet forbeholdes patienter med særlig høj sygdomsaktivitet. Effekten er formentlig lavere end den, der ses ved natalizumab, men den orale formulering kan i nogle situationer opveje dette.

Til JC virus antistofpositive patienter **rekommanderes**

- fingolimod 0,5 mg p.o x 1 dgl.

Fingolimod er mere effektiv, men også mere bivirkningstung, end IFN beta og formentlig også glatirameracetat og teriflunomid, hvorfor stoffet forbeholdes patienter med særlig høj sygdomsaktivitet.

RADS estimerer, at 80 % af de JC virus antistofpositive RRMS-patienter med sygdomsgennembrud på nuværende behandling kan behandles med fingolimod.

Følgende lægemiddel **rekommanderes med forbehold** til de JC virus antistofpositive patienter, som ikke tidligere har fået immunsupprimerende behandling

- natalizumab 300 mg i.v. hver 4. uge i 12 (max. 24) måneder.

Pga. risikoen for udvikling af PML kan det ikke generelt anbefales at starte behandling med natalizumab hos JC virus antistofpositive patienter, og behandling udover 12-24 måneder hos JC virus antistofpositive patienter må generelt frarådes.

Følgende lægemiddel **rekommanderes med forbehold** til de JC virus antistofpositive patienter, som tidligere har fået immunsupprimerende behandling

- alemtuzumab 12 mg/dag i.v. i 5 dage i måned 0 og i 3 dage i måned 12.

Alemtuzumab har formentlig en endnu kraftigere effekt, men medfører hyppigt irreversible behandlingskrævende thyroideabivirkninger og kan medføre immunbetinget trombocytopeni. Behandlingen bør derfor først overvejes i tilfælde med usædvanlig aggressiv atakvis MS med flere invaliderende anfald inden for et år eller mindre, samt kraftig sygdomsaktivitet eller atrofiudvikling på MR skanning af hjernen.

På grund af bivirkningsprofilen og kravet om langvarig nøje overvågning i 4 år efter sidste dosis anbefales brugen af alemtuzumab begrænset til visse afdelinger (som en regionsfunktion), hvilket sikrer et større erfaringsgrundlag på de behandlende afdelinger.

## **V) Patienter med betydende bivirkninger på nuværende behandling**

Til patienter, der har betydende bivirkninger på behandling med IFN beta eller glatirameracetat **rekommanderes** som ligestillede alternativer

- dimethylfumarat 240 mg p.o x 2 dgl.
- teriflunomid 14 mg p.o x 1 dgl.

Begge vurderes at have effekt på niveau med IFN beta og glatirameracetat, men har distinkt andre virkningsmekanismer og bivirkningsprofiler. Teriflunomid er mindre egnet til kvindelige patienter med graviditetsønske inden for det nærmeste år. Derudover er der på nuværende tidspunkt ikke data, der dokumenterer, at patienter med betydende bivirkninger på injektionsbehandling har større fordel af det ene frem for det andet orale alternativ.

RADS estimerer, at mindst 70 % af populationen kan behandles med det rekommanderede lægemiddel.

Til patienter, der har betydelige bivirkninger på det ene orale præparat **rekommanderes**

- det andet orale alternativ

De orale lægemidler vurderes at have effekt på samme niveau, men har distinkt forskellige virkningsmekanismer og bivirkningsprofiler. Teriflunomid er mindre egnet til kvindelige patienter med graviditetsønske inden for det nærmeste år.

Til patienter, der har betydelige bivirkninger på behandling med dimethylfumarat og betydelige bivirkninger på behandling med teriflunomid **rekommanderes** i prioriteret rækkefølge

1. peg-INF
2. IFN beta-1a i.m. 30 mkg. x 1 ugtl.
3. glatirameracetat s.c. 20 mg x 1 dgl.
4. IFN beta-1a s.c. 44 mkg. x 3 ugtl.
5. IFN beta-1b s.c. 250 mkg. hver 2. dag

RADS vurderer, at IFN beta og glatirameracetat har effekt på niveau med de dimethylfumarat og teriflunomid, men har distinkt andre virkningsmekanismer og bivirkningsprofiler.

Den samlede bivirkningsbyrde for interferonerne vurderes at være på samme niveau. Risikoen for udvikling af neutraliserende antistoffer og injektionshyppigheden er mest fordelagtig for pegIFN og dernæst for IFN beta-1a s.c. Glatirameracetat har samme effekt som interferonerne, men indebærer ikke risiko for udvikling af antistoffer eller influenzalignende bivirkninger. Lægemidlet skal dog injiceres dagligt.

### **Behandling udover 2. linje behandlinger**

Ved behandlingssvigt eller ikke-tolerable bivirkninger på en 2. linje behandling eller 3. valgs behandling er det vanskeligt at udstikke forpligtende retningslinjer, men RADS foreslår følgende:

JC virus antistofnegative patienter med betydelige bivirkninger på fingolimod bør skifte til natalizumab, mens JC virus antistofpositive patienter bør skifte til alemtuzumab. Patienter med bivirkninger på natalizumab bør skifte behandling til fingolimod. Patienter med sygdomsgennembrud på natalizumab kan skifte til fingolimod eller til alemtuzumab.

For patienter i behandling med natalizumab og med beskedent klinisk sygdomsgennembrud eller udelukkende MR sygdomsgennembrud foreslås som hovedregel skift til fingolimod, mens patienter med svære kliniske sygdomsgennembrud kan skifte direkte til alemtuzumab. Patienter i behandling med fingolimod bør, såfremt de er JC virus antistofnegative, behandles med natalizumab, mens JC virus antistof positive patienter bør skifte til alemtuzumab. Endelig kan mitoxantron overvejes i særligt vanskelige og behandlingsrefraktære tilfælde<sup>2</sup>.

---

<sup>2</sup> Per oktober 2013 er der markedsført et produkt indeholdende mitoxantron i Danmark. Dette er imidlertid ikke godkendt til MS. Et andet produkt, der har indikationen, markedsføres for tiden ikke i Danmark, men indkøbes af Rigshospitalet pba særlig tilladelse fra Sundhedsstyrelsen.

### 5.4.3. Behandling af SPMS

Til patienter med SPMS og overlejlrede angreb **rekommanderes** i prioriteret rækkefølge

1. IFN beta-1a s.c. 44 mkg. x 3 ugtl.
2. IFN beta-1b s.c. 250 mkg. hver 2. dag

Regimerne antages at have samme kliniske effekt, men der er forskel på risikoen for udvikling af NABs.

Til patienter med SPMS med hurtig vedvarende sygdomsprogression, men uden overlejlrede angreb **rekommanderes**

- IFN beta-1b s.c. 250 mkg. hver 2. dag

Lægemidlet er det eneste med den pågældende indikation.

## 6 Sammenligningsgrundlag

RADS vurderer, at følgende lægemidler og doser er ligestillede til de populationer, der er beskrevet i pkt 6.5:

- de to varianter af IFN beta-1b s.c. 250 mkg. hver 2. dag er ligestillede og
- dimethylfumarat 240 mg x 2 dgl er ligestillet med
- teriflunomid 14 mg x 1 dgl

Placeringen af lægemidler og konkrete produkter på den endelige rekommandationsliste v.

## 7 Behandlingskriterier

### **CIS**

Det anbefales, at behandling af patienter med klinisk isoleret syndrom (CIS = første angreb af demyeliniserende sygdom) bør tilbydes, når følgende fire kriterier er opfyldt:

- 1) Anden diagnose er udelukket efter relevante undersøgelser.
- 2) Angrebet har haft en sværhedsgrad, der interfererer med daglig livsførelse.
- 3) Krav til disseminering af sted i henhold til McDonald kriterier [43] er opfyldt.
- 4) Oligoklonale bånd i cerebrospinalvæsken.

### **RRMS**

Behandlingen kan indledes, såfremt diagnosen er sikker, således at patienten opfylder de reviderede McDonald kriterier for RRMS [43], og patienten har haft angreb inden for 12 måneder. I tilfælde, hvor der er lavet MR scanninger, og der konstateres betydelig ny MR-aktivitet i forhold til tidligere skanning, foretaget inden for de foregående 12 mdr., eller Gadolinium-positiv aktivitet, kan behandling overvejes, selvom der ikke har været angreb. Kravet om en vis igangværende aktivitet i sygdommen var i sin tid indført for at matche inklusionskriterierne i de klassiske fase-III undersøgelser, som indikationen bygger på, men også for at undgå at starte behandlingen i en længere periode uden sygdomsaktivitet.

### **SPMS**

Sekundær progressiv multipel sklerose (SPMS) udgør en senere fase af attackvis forløbende MS og er karakteriseret ved en gradvis progression af sygdomsmanifestationerne eventuelt med overlejlrede attackker. Hos de fleste patienter ophører attackkerne efterhånden. Den progressive fase kan indtræde individuelt på meget forskellige tidspunkter i forløbet og med varierende hastighed, men sædvanligvis adskillige år efter de første attackker, i gennemsnit 10-12 år [2].

Hos patienter med tidligere attackvis MS, hvor man har opnået den forventede effekt af immunmodulerende behandling, tilstræbes at bibeholde behandlingen. Sædvanligvis bør behandling med IFN beta ophøre, hvis patienten er progredieret til Expanded Disability Status Scale (EDSS) 7,5 eller mere.

### **8 Monitorering af effekten**

Der skal ved start af behandlingen, efter tre og seks måneder og derefter hver 6. måned foretages neurologisk undersøgelse med EDSS-scoring. Efter to års behandling hos patienter, der er forblevet NAb-negative, og som har haft et ukompliceret og bivirkningsfrit forløb, kan man overgå til kontrol hver 12. måned. Ved hvert planlagt fremmøde skal der foretages indrapportering til Sclerosebehandlingsregistret.

NAbs skal ved behandling med IFN beta obligatorisk måles efter 12, 18 og 24 måneders behandling. Målinger bør gentages udover 24 mdr., hvis NAb-testen var positiv ved 24 mdr., og patienten har fortsat behandlingen. Har patienter to konsekutive positive NAb-målinger, bør der foretages måling af in vivo MxA respons. Ved manglende MxA respons skiftes behandling.

NAbs skal ved behandling med natalizumab obligatorisk måles efter 3, 6 og 12 måneders behandling. Ved positiv test gentages målingen efter 6-8 uger. Ved persisterende NAb-positiv status skiftes behandling.

### **9 Skiftekræterier**

Behandlingen bør ændres/intensiveres:

- Hvis der er manglende behandlingseffekt
- Hvis der er intolerable bivirkninger
- For IFN beta gælder specielt:
  - Hvis patienten har udviklet NAb ved to på hinanden følgende målinger med 3-6 måneders interval kombineret og har manglende ("lavt") respons ved in vivo MxA-test
  - Hvis patienten har udviklet varig leverpåvirkning med ALAT mere end tre gange øvre normalgrænse
- For natalizumab gælder specielt:
  - Hvis der er udviklet permanente anti-natalizumab antistoffer



## 10 Seponeringskriterier/Behandlingsvarighed

### Behandlingsophør

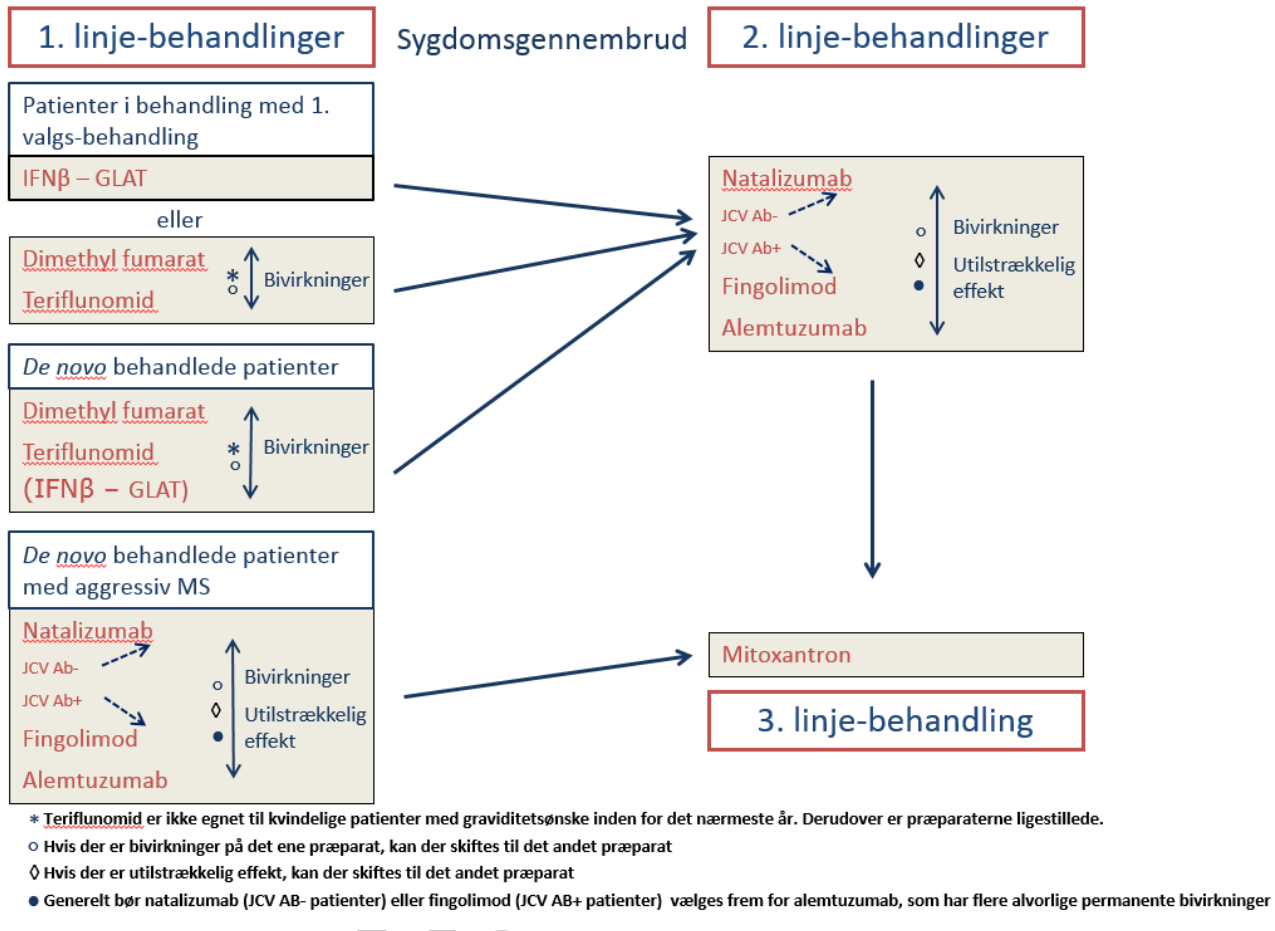
Behandlingsophør skal effektueres eller overvejes ved en række tilstande (se nedenfor). Det er imidlertid også vigtigt i tilfælde, hvor der ikke er direkte kontraindikation mod fortsættelse, at overveje den fortsatte nytte af behandlingen. Det gælder især, når patienter i løbet af behandlingen er gledet ind i den sekundære progressive fase.

Denne fase er patogenetisk præget af degenerative forandringer og diffus "slow burning" inflammation, også i den normalt udseende hvide substans og i meninges og er ledsaget af kortikal mikrogliaaktivering [36], der er "kompartementaliseret" bag blodhjernebarrieren [37]. Det er derfor sandsynligt, at IFN beta, glatirameracetat og andre substanser, der ikke passerer blodhjernebarrieren, har stærkt begrænset eller manglende virkning i denne fase, og hvis det kliniske forløb tyder herpå, bør patienten tages ud af denne behandling.

Behandlingen bør ophøre:

- 1) Hvis der er intolerable bivirkninger og skift til anden behandling ikke er mulig.
- 2) Hvis patienten udviser svigtende samarbejde med manglende fremmøde til kontrol og blodprøvetagning.
- 3) Hvis der er langvarige og gentagne svigt i selvadministrationen
- 4) Hvis patienten er kommet ind i den sekundære progressive fase og her har undergået en signifikant attackfri progression over længere tid
- 5) Sædvanligvis bør behandling med interferon-beta ophøre, hvis patienten er progredieret til EDSS 7,5 eller mere

## 11 Algoritme



## 12 Monitorering af lægemiddelforbruget

Der vil blive foretaget kvartalsvise opfølgninger af forbruget af de nævnte lægemidler fordelt på regioner og afdelinger.

Derudover kan der halvårligt blive foretaget udtræk fra Sclerosebehandlingsregistret vedrørende anvendelsen af sygdomsmodificerende medicin på de neurologiske afdelinger i Danmark fordelt på de enkelte præparater. Dette gælder både det prævalente forbrug og anvendelsen til førstegangsbehandlede patienter.

Fagudvalget forpligter sig til at følge op på brugen af de nye orale lægemidler i Sclerosebehandlingsregisteret, og til at melde tilbage til RADS desangående.

## 13 Revurderingskriterier

RADS anbefaler, at der sker en snarlig revurdering af hele terapiområdet, jf det gældende kommissorium.

## 14 Referencer

1. Koch-Henriksen N, Sorensen PS. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurol* 2010 May;9(5):520-32.
2. Koch-Henriksen N. The Danish Multiple Sclerosis Registry: a 50-year follow-up. *Mult Scler* 1999 Aug;5(4):293-6.
3. Jacobs LD, Beck RW, Simon Jh et al. Intramuscular Interferon Beta-1a Therapy Initiated During a First Demyelinating Event in Multiple Sclerosis. *New Engl J Med* 2000; 343:898-904.
4. Comi G, De Stefano N, Freedman MS et al. Comparison of two dosing frequencies of subcutaneous interferon beta-1a in patients with a first clinical demyelinating event suggestive of multiple sclerosis. *Lancet* 2012;11:33-41
5. Comi G, Filippi M, Barkhof F, Durelli L, Edan G, Fernandez O, et al. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. *Lancet* 2001 May 19;357(9268):1576-82.
6. Kappos L, Polman CH, Freedman MS, Edan G, Hartung HP, Miller DH, et al. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology* 2006 Oct 10;67(7):1242-9.
7. Comi G, Martinelli V, Rodegher M et al. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 374:1503-11.
8. Khan OA, Tselis AC, Kamholz JA et al. A prospective, open-label treatment trial to compare the effect of IFNbeta-1a (Avonex), IFNbeta-1b (Betaseron), and glatiramer acetate (Copaxone) on the relapse rate in relapsing--remitting multiple sclerosis: results after 18 months of therapy. *Mult Scler* 2001 Dec;7(6):349-53.
9. Durelli L, Verdun E, Barbero P, Bergui M, Versino E, Ghezzi A, et al. Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis: results of a 2-year prospective randomised multicentre study (INCOMIN). *Lancet* 2002 Apr 27;359(9316):1453-60.
10. Panitch H, Goodin DS, Francis G, Chang P, Coyle PK, O'Connor P, et al. Randomized, comparative study of interferon beta-1a treatment regimens in MS: The EVIDENCE Trial. *Neurology* 2002 Nov 26;59(10):1496-506.
11. Koch-Henriksen N, Sorensen PS, Christensen T, Frederiksen J, Ravnborg M, Jensen K, et al. A randomized study of two interferon-beta treatments in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology* 2006 Apr 11;66(7):1056-60.
12. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet* 1998 Nov 7;352(9139):1498-504.
13. Clanet M, Radue EW, Kappos L, Hartung HP, Hohlfeld R, Sandberg-Wollheim M, et al. A randomized, double-blind, dose-comparison study of weekly interferon beta-1a in relapsing MS. *Neurology* 2002 Nov 26;59(10):1507-17.
14. Sormani MP et al. Defining and scoring response to IFN- $\beta$  in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2013 Sep;9(9):504-12
15. Cohen JA, Rovaris M, Goodman AD, Ladkani D, Wynn D, Filippi M. Randomized, double-blind, dose-comparison study of glatiramer acetate in relapsing-remitting MS. *Neurology* 2007 Mar 20;68(12):939-44.
16. Mikol DD, Barkhof F, Chang P, Coyle PK, Jeffery DR, Schwid SR, et al. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REbif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol* 2008 Oct;7(10):903-14.
17. O'Connor P, Filippi M, Arnason B, Comi G, Cook S, Goodin D, et al. 250 mug or 500 mug interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet Neurol* 2009 Oct;8(10):889-97.
18. Lublin F, Cofield SS, Cutter GR et al. Randomized study combining interferon and glatiramer acetate in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2013; 73: 327-40.
19. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006 Mar 2;354(9):899-910.
20. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, et al. A Placebo-Controlled Trial of Oral Fingolimod in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2010 Jan 20.
21. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Khatri BO, Montalban X, et al. Oral Fingolimod or Intramuscular Interferon for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2010 Jan 20.
22. Millefiorini E, Gasperini C, Pozzilli C et al. Randomized placebo-controlled trial of mitoxantrone in relapsing-remitting multiple sclerosis: 24-month clinical and MRI outcome. *J Neurol* 1997;244:153-9.

23. Edan G, Miller D, Clanet M et al. Therapeutic effect of mitoxantrone combined with methylprednisolone in multiple sclerosis: a randomised multicentre study of active disease using MRI and clonical criteria. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62:112-8.
24. Hartung H-P, Gonsette R, König N et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomized, multicentre trial. *Lancet* 2002;360:2018-25.
25. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C et al. Randomized Trial of Oral Teriflunomide for Relapsing Multiple Sclerosis. *New Engl J Med* 2011; 365:1293-303.
26. Vermersch P et al. A multicenter, randomized, parallel-group, rater-blinded study comparing the effectiveness and safety of teriflunomide and subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis. *CMSC-ACTRIMS* 2012.
27. Cohen Ja, Coles AJ, Arnold DL et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomized controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012; 380:1819-28.
28. Coles Aj, Twyman CL, Arnold DL et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomized controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012; 380:1829-39.
29. Gold R, Kappos L, Arnold DL et al on behalf of the DEFINE Study Investigators. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367:1098-1107.
30. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT et al on behalf of the CONFIRM Study Investigators. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367:1087-97.
31. Sorensen PS, Koch-Henriksen N, Ravnborg M et al. Immunomodulatory treatment of multiple sclerosis in denmark: a prospective nationwide survey. *Mult Scler* 2006 Jun;12(3):253-64.
32. Clifford DB, De LA, Simpson DM et al. Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: lessons from 28 cases. *Lancet Neurol* 2010 Apr;9(4):438-46.
33. Kappos L, Bates D, Edan G et al. Natalizumab treatment for multiple sclerosis: updated recommendations for patient selection and monitoring. *Lancet Neurol* 2011 Aug;10(8):745-58.
34. Sorensen PS, Deisenhammer F, Duda P et al. Guidelines on use of anti-interferon-beta antibody measurements in multiple sclerosis - Report of an EFNS Task Force on IFN-beta antibodies in multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2005;12(11):817-27.
35. Sorensen PS, Ross C, Clemmesen KM et al. Clinical importance of neutralising antibodies against interferon beta in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Lancet* 2003 Oct 11;362(9391):1184-91.
36. Giovannoni G, Barbarash O, Casset-Semanaz F et al. Safety and immunogenicity of a new formulation of interferon beta-1a (Rebif(R) New Formulation) in a Phase IIIb study in patients with relapsing multiple sclerosis: 96-week results. *Mult Scler* 2008 Aug 28;15(2):219-28.
37. Koch-Henriksen N, Sorensen P, Bendtzen K et al. The clinical effect of neutralizing antibodies against interferon-beta is independent of the type of interferon-beta used for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2009 May;15(5):601-5.
38. Malucchi S, Sala A, Gilli F et al. Neutralizing antibodies reduce the efficacy of betaIFN during treatment of multiple sclerosis. *Neurology* 2004 Jun 8;62(11):2031-7.
39. Sorensen PS, Koch-Henriksen N, Ross C et al. Appearance and disappearance of neutralizing antibodies during interferon-beta therapy. *Neurology* 2005 Jul 12;65(1):33-9.
40. Kivisakk P, Alm GV, Fredrikson S et al. Neutralizing and binding anti-interferon-beta (IFN-beta) antibodies. A comparison between IFN-beta-1a and IFN-beta-1b treatment in multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2000 Jan;7(1):27-34.
41. Polman CH, Bertolotto A, Deisenhammer F et al. Recommendations for clinical use of data on neutralising antibodies to interferon-beta therapy in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2010 Jul;9(7):740-50.
42. Devonshire V, LaPierre Y, Macdonell R et al. The Global Adherence Project (GAP): a multicenter observational study on adherence to disease-modifying therapies in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2010 Jun 14.
43. Polman CH, Reingold SC, Banwell B. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald Criteria. *Ann Neurol* 2011;69(2): 292-302
44. EMA assessment report Tecfidera, publiceret 26. februar 2014  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002601/WC500162070.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002601/WC500162070.pdf)
45. [www.promedicin.dk](http://www.promedicin.dk)
46. Lublin FD, Baier M & Cutter G. Effect of relapses on residual deficit in multiple sclerosis. *Neurol* 2003; 61:1528-1532
47. Miller AD, Wolinsky JS, Kappos L et al. Oral teriflunomide for patients with a first clinical episode suggestive of multiple sclerosis (TOPIC): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014. DOI 10.1016/s1474-4422(14)70191-7.

48. Calabresi PA, Kieseier BC, Arnold DL et al. Pegylated interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind study. *Lancet Neurol* 2014. DOI 10.1016/s1474-4422(14)70068-7.
49. Sørensen PS, Koch-Henriksen N, Ravnborg M et al. Immunomodulatory treatment of multiple sclerosis in Denmark: a prospective nationwide survey. *Mult Scler* 2006; 12: 253-63.
50. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm424625.htm>
51. <http://www.irf.dk/download/pdf/compliance.pdf>

Historisk

<b>Fagudvalgets sammensætning</b>	<p><b>Formand Lars Kristian Storr</b>, Uddannelsesansvarlig overlæge, ph.d. Dansk Neurologisk Selskab</p> <p><b>Mette Kirstine Christensen</b>, Overlæge, ph.d. Region Nord</p> <p><b>Thor Petersen</b>, Overlæge, dr. med. Region Midtjylland</p> <p><b>Egon Stenager</b>, Professor, centerleder Region Syddanmark</p> <p><b>Preben Borryng Andersen</b>, Overlæge Region Sjælland</p> <p><b>Per Soelberg Sørensen</b>, Professor, overlæge, dr. med. Region Hovedstaden</p> <p><b>Hilde Omestad</b>, Klinisk farmaceut Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse</p> <p><b>Birgitte Brock</b>, Lektor, overlæge, ph.d. Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi</p> <p><b>Melinda Magyari</b>, Overlæge, ph.d. Sclerosebehandlingsregisteret</p> <p><b>Finn Sellebjerg</b>, Professor, overlæge, dr. med., ph.d. Inviteret af formanden</p>
-----------------------------------	---

**Ændringslog:**

Version:	Dato:	Ændring:
3.0	Nov 2013	Dette er RADS' 3. vurdering af terapiområdet
3.1	Juli 2014	Opdateret med dimethylfumarat
3.2	Oktober 2014	Præcisering af forventet forbrug vedr RRMS-patienter med betydende bivirkninger på injektionspræparater (s 21) og præcisering af kriterier for brug af præparater der er rekommanderet med forbehold vedr RRMS-patienter med gennemsnitlig sygdomsaktivitet (s 17).
3.3	Januar 2015	Opdateret med pegIFN (RRMS) og teriflunomid (CIS).

## Bilag 1 – resultater på kritisk effekt- og bivirkningsmål

**Tabel 1: Effekt og bivirkninger vedr. CIS**

Forfatter	Regimer	N	Konversionsrate klinisk MS	Ophør m studiemed. pga biv.	Andel m influenzasympt.
Jacobs et al. CHAMPS N Engl J Med 2000 [3]	IFN beta-1a 30 mkg i.m. en gang ugentligt	193	35 % (3-års kumuleret)	<1 %	54 %
	Placebo	190	50 % (3-års kumuleret)	4 %	26 %
	Risk ratio (95 % CI)		RR 0,56 (0,38-0,81) p=0,002	NA	NA
Comi et al. REFLEX Lancet Neurol 2012 [4]	IFN beta-1a 44 mkg s.c. tre x ugentligt	171	20,6 % (2-års kumuleret)	3,6 %	54 %
	IFN beta-1a 44 mkg s.c. en x ugentligt	175	21,6 % (2-års kumuleret)	3,0 %	71 %
	Placebo	171	37,5 % (2-års kumuleret)	4,5 %	20 %
	Hazard ratio (95 % CI) 3 x ugentligt vs. 1 x ugentligt		HR 0,90 (0,56-1,43) p=0,7737	NA	NA
	Hazard ratio (95 % CI) 3 x ugentligt vs. placebo		HR 0,48 (0,31-0,73) p=0,0004	NA	NA
	Hazard ratio (95 % CI) 1 x ugentligt vs. placebo		HR 0,53 (0,35-0,79) p=0,0023	NA	NA
Comi G et al. ETOMS Lancet 2001 [5]	IFN beta-1a 22 mkg s.c. en gang ugentligt	154	34 % (2-års kumuleret)	NA	NA
	Placebo	154	45 % (2-års kumuleret)	NA	NA
	Odds ratio (95 % CI)		OR 0,61 (0,37-0,99) p=0,045	NA	NA
Kappos L et al. BENEFIT Neurology 2006 [6]	IFN beta-1b 250 mkg s.c. hver anden dag	292	23 % (2-års kumuleret)	8,1 %	44 %
	Placebo	176	45 % (2-års kumuleret)	<1 %	18 %
	Hazard ratio (95 % CI)		HR 0,50 (0,36-0,70) p<0,0001	NA	NA



Forfatter	Regimer	N	Konversionsrate klinisk MS	Ophør m studiemed. pga biv.	Andel m influenzasympt.
Comi et al. PreCISe Lancet 2009 [7]	Glatirameracetat	243	28 % (aflæst 3-års kumuleret)	5,8 %	NA
	Placebo	238	51 % (aflæst 3-års kumuleret)	1,7 %	NA
	Hazard ratio (95 % CI)		HR 0,55 (0,40 - 0,77) p=0,0005	NA	NA
TOPIC Miller et al Lancet Neurol 2014 [47]	Teriflunomid 14 mg p.o. x 1 dgl	214	24 % (kumuleret over 108 uger)	8 %	NA
	Teriflunomid 7 mg p.o x 1 dgl	203	28 % (kumuleret over 108 uger)	12 %	NA
	Placebo	197	36 % (kumuleret over 108 uger)	10 %	NA
	Hazard ratio (95 % CI) 14 mg vs placebo		HR 0,65 (0,51 - 0,82) p=0,0003	NA	NA

**Tabel 2: Effekt og bivirkninger vedr. RRMS**

Forfatter	Regimer	N	Årlig attackrate	Sygdomsprogression	Ophør m studiemed. pga biv.	Andel m influenzasympt.
Durelli et al. INCOMIN Lancet 2002 [9]	IFN beta-1b 250 mkg s.c. hver anden dag	96	0,50	Andel med progression efter 2 år: 13 %	1 %	77 %
	IFN beta-1a 30 mkg i.m. en gang ugentligt	92	0,70	Andel med progression efter 2 år: 30 %	5 %	76 %
	Standardized mean difference / Risk ratio (95 % CI)		SMD -0,31 (-0,60 til -0,02) p=0,003	RR 0,44 (0,25 - 0,80) p=0,005	NA	NA
Pantich et al. EVIDENCE Neurology 2002 [10]	IFN beta-1a 30 mkg i.m. en gang ugentligt	338	Andel uden attack efter 24 uger: 63 % efter 48 uger: 52 %	Andel med progression efter 48 uger: 14 %	4,5 %	14 %
	IFN beta-1a 44 mkg s.c. tre gange ugentligt	339	Andel uden attack efter 24 uger: 75 % efter 48 uger: 62 %	Andel med progression efter 48 uger: 13 %	4,0 %	12 %
	Odds ratio/Hazard ratio (95 % CI) efter 24 uger		OR 1,9 (1,3 - 2,6) P=0,0005	NA	NA	NA
	Odds ratio/Hazard ratio (95 % CI) efter 48 uger		OR 1,5 (1,1 - 2,1) p=0,009	HR 0,87 (0,58-1,31) p=0,51	NA	NA
Koch-Henriksen et al. Neurology 2006 [11]	IFN beta-1b 250 mkg s.c. hver anden dag	158	0,71	Andel med progression efter 2 år: 20,9 %	Samlet: 15 %	Samlet: 9,5 %
	IFN beta-1a 22 mkg s.c. en gang ugentligt	143	0,70	Andel med progression efter 2 år: 25,1 %		
	p-værdi/Hazard ratio (95 % CI)		p=0,91	HR 0,905 (0,56-1,45) p=0,68	NA	NA

Forfatter	Regimer	N	Årlig attackrate	Sygdomsprogression	Ophør m studiemed. pga biv.	Andel m influenzasympt.
PRISMS group Lancet 1998 [12]	IFN beta-1a 22 mkg s.c. tre gange ugentligt	189	2-årig attackrate: 1,82	Måneder til progression: 18,5	5 %	NA
	IFN beta-1a 44 mkg s.c. tre gange ugentligt	184	2-årig attackrate: 1,73	Måneder til progression: 21,3	5 %	NA
	Placebo	187	2-årig attackrate: 2,56	Måneder til progression: 11,9	2 %	24 %
	Odds ratio/Risk ratio (95 % CI) 22 mkg vs placebo		OR 2,01 (1,21-3,35) p≤0,05	RR 0,68 (0,48-0,98) p<0,05	NA	Opgjort efter 3 mdr: NS vs placebo
	Odds ratio/Risk ratio (95 % CI) 44 mkg vs placebo		OR 2,57 (1,56-4,25) p < 0,005	RR 0,62 (0,43-0,91) p<0,05	NA	Opgjort efter 3 mdr: NS vs placebo
Cohen et al. Neurology 2007 [15]	Glatirameracetat 20 mg s.c. en gang dagligt	44	Andel uden attack ved 9 mdr: 52,3 %	NA	2 %	NA
	Glatirameracetat 40 mg s.c. en gang dagligt	46	Andel uden attack ved 9 mdr: 76,1 %	NA	9 %	NA
	Risk ratio (95 % CI) og p-værdi		RR 0,50 (0,27-0,91) P=0,0183	NA	NA	NA
Mikol DD et al. REGARD Lancet Neurol 2008 [16]	IFN beta-1a 44 mkg s.c. tre gange ugentligt	386	0,30	NA	6 %	31 %
	Glatirameracetat 20 mg s.c. en gang dagligt	378	0,29	NA	5 %	1 %
	p-værdi		p=0,828	NA	NA	NA
O'Connor P et al. Lancet Neurol 2009 [17]	IFN beta-1b 500 mkg s.c. hver anden dag	899	0,33	Andel med progression efter 2 år: 22 %	2 %	45 %
	IFN beta-1b 250 mkg s.c. hver anden dag	897	0,36	Andel med progression efter 2 år: 21 %	1,4 %	40 %
	Glatirameracetat 20 mg s.c. en gang dagligt	448	0,34	Andel med progression efter 2 år: 20 %	1,7 %	6 %
	p-værdi 250 mkg vs 500 mkg		p=0,10	p=0,55	NA	NA
	p-værdi 500 mkg vs glatirameracetat		p=0,42	p=0,71	NA	NA
	p-værdi 250 mkg vs glatirameracetat		p=0,79	p=0,68	NA	NA

Forfatter	Regimer	N	Årlig attackrate	Sygdomsprogression	Ophør m studiemed. pga biv.	Andel m influenzasympt.
Lublin F et al. Ann Neurol 2013 [18]	Glatirameracetat 20 mg s.c. en gang dagligt	259	0,11	Andel med progression efter 3 år: 24,8 %	4 %	NA
	IFN beta-1a 30 mkg i.m. en gang ugentligt	250	0,16	Andel med progression efter 3 år: 21,6 %	7 %	20 %
	IFN beta + GA	499	0,12	Andel med progression efter 3 år: 23,9 %	5 %	20 %
	Hazard ratio (95 % CI) og p-værdi GA vs IFN beta + GA		HR 1,10 (0,82-1,46) p=0,27	NS	NA	NA
	Hazard ratio (95 % CI) og p-værdi IFN beta vs GA		HR 1,43 (1,04-1,95) p=0,025	NS	NA	NA
	Hazard ratio (95 % CI) og p-værdi IFN beta vs IFN beta + GA		NA	NS	NA	NA
Polman et al. AFFIRM NEJM 2006 [19]	Natalizumab	627	0,23	Andel med progression efter 2 år: 17 %	2 %	NA
	Placebo	315	0,73	Andel med progression efter 2 år: 29 %	2 %	NA
	p-værdi/Hazard Ratio (95 % CI)		p<0,001	HR 0,58 (0,43-0,77) p<0,001	NA	NA
Kappos L et al. FREEDOMS I NEJM 2010 [21]	Fingolimod 0,5 mg p.o./dag	425	0,18	Andel uden progression efter 2 år: 82,3 %	7 %	NA
	Fingolimod 1,25 mg p.o./dag	429	0,16	Andel uden progression efter 2 år: 83,4 %	12 %	NA
	Placebo	418	0,40	Andel uden progression efter 2 år: 75,9 %	10 %	NA
	p-værdi/Hazard Ratio 0,5 mg vs placebo		p<0,001	HR 0,70 (0,52-0,96) p=0,02	NA	NA
	p-værdi/Hazard Ratio 1,25 mg vs placebo		p<0,001	HR 0,68 (0,50-0,93) p=0,02	NA	NA

Forfatter	Regimer	N	Årlig attackrate	Sygdomsprogression	Ophør m studiemed. pga biv.	Andel m influenzasympt.
Cohen JA et al. TRANSFORMS NEJM 2010 [20]	Fingolimod 0,5 mg p.o./dag	429	0,16	Andel uden progression efter 2 år: 94,1 %	6 %	3,5 %
	Fingolimod 1,25 mg p.o./dag	420	0,20	Andel uden progression efter 2 år: 93,3 %	16 %	3,6 %
	IFN beta-1a 30 mkg i.m. en gang ugentligt	431	0,33	Andel uden progression efter 2 år: 92,1 %	5 %	36,9 %
	p-værdi 0,5 mg vs IFN beta		p<0,001	p=0,25	NA	NA
	p-værdi 1,25 mg vs IFN beta		p<0,001	p=0,50	NA	NA
Millefiorini E et al. J Neurol 1997 [22]	Mitoxantron 8 mg/m <sup>2</sup> I.V. hver måned	27	Andel uden attack efter 2 år: 63 %	Andel med progression efter 2 år: 7 %	Ikke anført	NA
	Placebo	24	Andel uden attack efter 2 år: 21 %	Andel med progression efter 2 år: 37 %	Ikke anført	NA
	p-værdi		p=0,006	p = 0,02	NA	NA
Edan G et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997 [23]	Mitoxantron	21	0,7	Andel med progression efter 6 mdr: 4,8 %	Ikke anført	NA
	Placebo	21	3,0	Andel med progression efter 6 mdr: 28,6 %	Ikke anført	NA
	p-værdi		p<0,01	p<0,01	NA	NA
Hartung H-P et al. Lancet 2002 [24]	Mitoxantron	63	0,35	Andel med progression efter 2 år: 7 %	8 %	NA
	Placebo	65	1,02	Andel med progression efter 2 år: 19 %	3 %	NA
	p-værdi		p=0,001	p=0,05	NA	NA
O'Connor et al. TEMPO NEJM 2011 [25]	Teriflunomid 7 mg p.o 1 x dgl.	366	0,37	Andel med progression efter 2 år: 21,7 %	10%	NA
	Teriflunomid 14 mg p.o 1 x dgl.	359	0,37	20,2 %	11%	NA
	Placebo	363	0,54	27,3 %	8 %	NA
	p-værdi/Hazard ratio 7 mg vs. placebo		p<0,001	HR 0,76(0,56-1,05) p=0,08	NA	NA
	p-værdi/Hazard ratio 14 mg vs. placebo		p<0,001	HR 0,70( 0,51-0,97) p=0,03	NA	NA

Forfatter	Regimer	N	Årlig attackrate	Sygdomsprogression	Ophør m studiemed. pga biv.	Andel m influenzasympt.
Vermersch et al TENERE Mult Scler 2014 [26]	Teriflunomid 7 mg p.o 1 x dgl.	109	0,41	NA	8 %	0 %
	Teriflunomid 14 mg p.o 1 x dgl.	111	0,26	NA	11 %	0 %
	IFN beta-1a 44 mkg s.c tre gange ugentligt	104	0,22	NA	22 %	5 %
	p-værdi/Hazard ratio 7 mg vs. IFN		p=0,03	NA	NA	NA
	p-værdi/Hazard ratio 14 mg vs. IFN		p=0,59	NA	NA	NA
Cohen J et al. CARE MS I Lancet 2012 [27]	Alemtuzumab 12 mg/dag i 5 dage i måned 0 hhv 3 dage måned 12	376	0,18	Andel med progression efter 2 år: 8,0 %	1 %	3 %
	IFN beta-1a 44 mkg s.c. tre gange ugentligt	187	0,39	Andel med progression efter 2 år: 11,1 %	6 %	23 %
	Hazard ratio		RR 0,45 (0,32-0,63) P<0,0001	HR 0,70 (0,40-1,23) p=0,22	NA	NA
Coles AJ et al. CARE MS II Lancet 2012 [28]	Alemtuzumab 12 mg/ dag i 5 dage i måned 0 hhv. 3 dage måned 12	376	0,26	Andel med progression efter 2 år: 12,7 %	3 %	7 %
	IFN beta-1a 44 mkg s.c. tre gange ugentligt	187	0,52	Andel med progression efter 2 år: 21,1 %	7 %	23 %
	Rate ratio/Hazard ratio		RR 0,51 (0,39-0,65) p<0,0001	HR 0,58 (0,38-0,87) p=0,0084	NA	NA
Gold R et al. DEFINE NEJM 2012 [29]	Dimethylfumarat 240 mg p.o 2 x dgl	410	0,17	Andel med progression efter 2 år: 16 %	15 %	NA
	Placebo	408	0,36	Andel med progression efter 2 år: 27 %	5 %	NA
	p-værdi		p<0,001	p = 0,005	NA	NA
Fox RJ et al CONFIRM NEJM 2012 [30]	Dimethylfumarat 240 mg p.o 2 x dgl.	359	0,22	Andel med progression efter 2 år: 13 %	10 %	NA
	Glatirameracetat 20 mg s.c en gang dgl.	350	0,29	Andel med progression efter 2 år: 16 %	8 %	NA
	Placebo	363	0,40	Andel med progression efter 2 år: 17 %	6 %	NA
	p-værdi dimethylfumarat vs plc		p<0,001	NA	NA	NA
	p-værdi glatirameracetat vs plc		P<0,05	NA	NA	NA

Forfatter	Regimer	N	Årlig attackrate	Sygdomsprogression	Ophør m studiemed. pga biv.	Andel m influenzasympt.
Calabresi et al ADVANCE Mult Scler 2014 [48]	Peg-INF 125 mkg hver 2. uge	512	0,26	Andel med progression efter 48 mdr: 6,8 %	5 %	62 %
	placebo	500	0,40	Andel med progression efter 48 mdr: 10,5 %	1 %	13 %
	p-værdi		0,0007	0,0383	NA	NA

Historisk



**Tabel 3: Forekomst af neutraliserende antistoffer**

Forfatter	Regimer	N	Forekomst af NAbs
Sorensen PS et al. Lancet 2003 [35]	IFN beta-1b 250 mkg s.c. hver anden dag	194	Kumuleret risiko efter 12 mdr.: 45 % Kumuleret risiko efter 24 mdr.: 44 %
	IFN beta-1a 22 mkg s.c. tre gange ugentligt	162	Kumuleret risiko efter 12 mdr.: 46 % Kumuleret risiko efter 24 mdr.: 42 %
	IFN beta-1a 22 mkg s.c. en gang ugentligt	103	Kumuleret risiko efter 12 mdr.: 15 % Kumuleret risiko efter 24 mdr.: 22 %
	IFN beta-1a 30 mkg i.m. en gang ugentligt	82	Kumuleret risiko efter 12 mdr.: 9 % Kumuleret risiko efter 24 mdr.: 8 %
	p-værdi IFN beta-1a s.c. en gang ugtl. vs. tre gange ugtl. (12 mdr)		p=0,000
	p-værdi IFN beta-1a i.m. vs. IFN beta-1a s.c. en gang ugtl. (24 mdr)		P=0,022
Giovannoni G et al. Mult Scler 2008 [36]	IFN beta-1a 44 mkg s.c. tre gange ugentligt New formulation	259	Kumuleret risiko efter 96 uger: 17,4 % (13 % - 22,5 %)
	IFN beta-1a 44 mkg s.c. tre gange ugentligt	725	Kumuleret risiko efter 96 uger: 24,3 % (21,1 % - 27,4 %)
	p-værdi		NA
Koch-Henriksen N et al. Mult Scler 2009 [37]	IFN beta-1b 250 mkg s.c. hver anden dag	892	Kumuleret risiko efter 12 mdr.: 35 % Kumuleret risiko efter 36 mdr.: 56 %
	IFN beta-1a 22 mkg s.c. tre gange ugentligt	417	Kumuleret risiko efter 12 mdr.: 19 % Kumuleret risiko efter 36 mdr.: 55 %
	p-værdi		NA
Kivisakk P et al. Eur J Neurol 2000 [40]	IFN beta-1b 250 mkg s.c. hver anden dag	48	44 %
	IFN beta-1a 30 mkg i.m. en gang ugentligt	20	5 %
	p-værdi		P<0,005

Forfatter	Regimer	N	Forekomst af NAbs
Calabresi PA et al. Lancet Neurol 2014 [48]	Peg INF 125 mkg s.c. hver 2. uge	512	Kumuleret risiko efter 48 uger: < 1 %
	Placebo	500	Kumuleret risiko efter 48 uger: < 1 %
	p-værdi		NA

Historisk